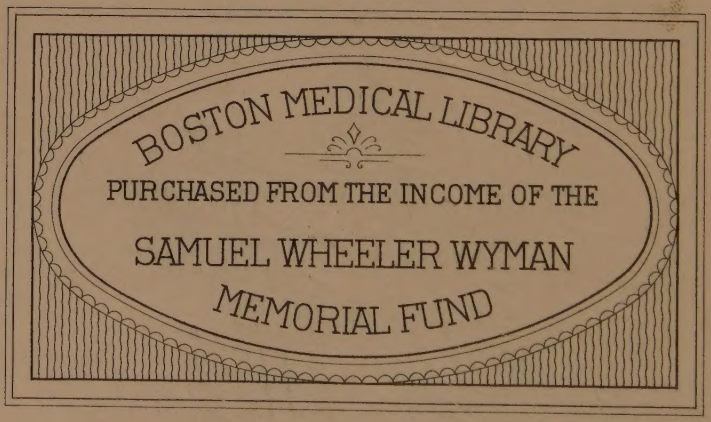
COUNTWAY LIBRARY
HC 4QIP G

28. D. 389


BOSTON MEDICAL LIBRARY
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE
SAMUEL WHEELER WYMAN
MEMORIAL FUND

Die Immunitätsforschung im Dienste der Augenheilkunde

Die Immunitätsforschung im Dienste der Augenheilkunde

Ein Leitfaden zur spezifischen Diagnostik und Therapie der Augenkrankheiten

von

Prof. Dr. Franz Schieck
Direktor der Kgl. Universitäts-Augenklinik in Königsberg i. Pr.

Wiesbaden
Verlag von J. F. Bergmann
1914

12765 0.90

Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht in alle Sprachen auch ins Russische und Ungarische vorbehalten.
Copyright by J. F. Bergmann, 1914.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Vorwort.

Vielleicht mag es gewagt erscheinen, zu einer Zeit einen Leitfaden der Immunodiagnostik und Immunotherapie der Augenkrankheiten herauszugeben, in der die serologische Forschungsmethode sich noch in den Anfangsstadien befindet und das, was heute als erwiesen gilt, schon morgen als falsch erkannt werden kann. Und doch scheint es mir gerechtfertigt die bislang vorliegenden Ergebnisse in einem kurzen Abriss für den praktischen Augenarzt zusammenzufassen; denn schon die unbestreitbaren Erfolge der Tuberkulindiagnostik und Tuberkulintherapie, die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion für die Ätiologie der Augenleiden und die Ansätze zu einer Serumtherapie der infektiösen Augenerkrankungen zwingen den gewissenhaften Ophthalmologen, sich mit den wissenschaftlichen Grundlagen der genannten Methoden zu beschäftigen.

Aber nicht der Kampf gegen die Infektionskrankheiten als solche beherrscht augenblicklich das Feld; sondern es bereitet sich langsam, aber sicher eine vollkommene Umwandlung unserer Anschauungen von dem Wesen der Infektion einerseits und von der Entstehung auch der abakteriellen Augenerkrankungen andererseits vor, soweit ein Einfluss fremdartiger Eiweissstoffe dabei in Betracht kommt, und diesen neuen Gesichtspunkten gegenüber darf sich der praktische Augenarzt nicht länger verschliessen. Auch für ihn darf die Anaphylaxie kein leerer Begriff mehr bleiben, sondern es müssen sich mit demselben bestimmte Vorstellungen verknüpfen, welche für die Auffassung gewisser Augenerkrankungen fruchtbringend wirken.

Somit ist das Ziel des vorliegenden Buches klar vorgeschrieben. Es soll nicht dem Wissenschaftler, der selbst mitten in der Arbeit an der Lösung der Probleme steht, Neues bringen,

sondern es wendet sich ausschliesslich an den praktischen Ophthalmologen, dem es einen Einblick in die Lehren der Immunitätsforschung und in die Anwendung derselben auf sein Spezialgebiet vermitteln möchte.

Zur Erreichung dieser Absicht war es notwendig eine möglichst einfache Darstellung zu wählen, und es ist daher alles weggelassen, was vorläufig noch nicht genügend geklärt erscheint und, ohne das Verständnis zu fördern, nur geeignet ist zu verwirren. Wir begegnen ja in der Serumforschung und gerade bei den Fragen, welche uns Ophthalmologen besonders angehen, noch überall Kontroversen, deren Verfolgung uns meist zu recht komplizierten Versuchen führt, die für den Praktiker letzten Endes wenig Wert haben. Ich habe es daher für richtiger gehalten, lieber einmal eine leicht verständliche Erklärung zu geben, die nicht von der Gesamtheit der Autoren vertreten wird, als alle Ansichten zum Worte kommen zu lassen und den Leser, der doch nicht in der Lage ist eigene Nachprüfungen anzustellen, zu ermüden.

Sollte der Praktiker in dem Buche eine leicht fassliche Einführung in das Gebiet der Immunitätsforschung finden und Interesse an den Problemen gewinnen, so würde der Zweck erreicht sein.

Königsberg i. Pr., Juni 1914.

Prof. Dr. Franz Schieck.

Inhaltsverzeichnis.

		Seite
Einleitung		1
I. Teil.	Die Grundlagen der Immunitätswissenschaft	4
A.	Antigene und Antikörper	4
B.	Allergie und Anaphylaxie	24
II. Teil.	Die Anwendung der Lehren der Immunitätswissenschaft auf die speziellen Verhältnisse des Auges	37
A.	Der Gehalt des Auges an antigen wirkendem Eiweiss	37
B.	Die Teilnahme des Auges an der Immunität des Gesamtorganismus	44
C.	Die Anwendung der Methoden der Immunitätsforschung auf krankhafte Zustände des Auges	58
	I. Immunodiagnostik und Immunotherapie der Augenleiden	58
	II. Die Erklärung krankhafter Zustände des Auges durch anaphylaktische Vorgänge	107
	III. Die paraspezifische Serumtherapie	118

Einleitung.

Während man früher bei der Feststellung der Diagnose und des Heilplans der Augenleiden lediglich auf diejenigen Momente angewiesen war, welche durch eine genaue Anamnese und Untersuchung des Auges mit den üblichen Methoden aufgedeckt wurden, erweiterte sich mit den epochalen Entdeckungen Robert Kochs die ärztliche Kunst auf dem Gebiete der ätiologischen Forschung. Namentlich die Erkrankungen der Bindehaut gewannen unter den Auspizien der Bakteriologie eine feste Grundlage, und die Möglichkeit, mit den Krankheitserregern zu experimentieren, schuf zwischen den krankhaften Prozessen am Versuchstiere und denjenigen der menschlichen Pathologie so übereinstimmende Bilder, dass die klinische Diagnostik von den Erfahrungen überreiche Vorteile ziehen konnte.

Niemand wird leugnen, dass die Bakteriologie gerade in ätiologischer Hinsicht Vorzügliches leistet und dass eine systematische Bekämpfung der Infektionskrankheiten erst möglich wurde, als die pathogenen Mikroorganismen als schädliches Prinzip erkannt waren.

Grenzen der bakteriologischen Diagnose.

Indessen sind am Krankenbette die Grenzen der bakteriologischen Diagnose naturgemäss relativ eng gezogen; denn die Methoden der reinen Bakteriologie müssen dort versagen, wo Organe in Betracht kommen, die weder von aussen zugänglich sind noch Sekrete nach aussen entleeren. Ferner bleibt die bakteriologische Diagnose an die Gegenwart der Erreger gebunden, so dass die Frage, ob in der Vergangenheit Infektionen bestanden haben und die vorliegende Erkrankung nur die Spätfolge einer ehemaligen Infektion ist, nicht entschieden werden kann. Auch sei daran erinnert, dass der blosse Nachweis der Krankheitserreger an sich noch nicht genügt, um das Vorhandensein eines infektiösen Prozesses zu erweisen. Der Pneumokokkengehalt des Bindehautsackes ist nicht ohne weiteres mit einer Pneumokokkenkonjunktivitis identisch, und selbst bei ausgesprochen pathologischen Prozessen können pathogene Keime eine lediglich parasitäre Rolle spielen, ohne die Erkrankung verursacht zu haben.

Es kommt eben alles darauf an, dass die Bakterien usw. in bestimmte Wechselbeziehungen zu dem Organismus treten und eine Änderung in der Lebensbetätigung desselben herbeiführen, welche für die Wirkung der einzelnen Arten der Erreger charakteristisch ist. Zum grossen Teile sind diese Störungen so sinnfällig, dass sie mit den gebräuchlichen klinischen Untersuchungsmethoden nachweisbar werden. Daneben gehen aber feinere Veränderungen einher, welche sich in dem befallenen Organe und im Serum des Patienten vollziehen und zu dem Abwehrmechanismus des infizierten Organismus in inniger Beziehung stehen.

Ziele der Immunitätsforschung.

Diese nachzuweisen und für Diagnose und Therapie dienstbar zu machen, ist eines der Ziele der Immunitätsforschung.

Letztere zieht die biologische Umstimmung der Körpersäfte und Organteile in das Bereich ihrer Untersuchungen und deckt die gesetzmässigen Folgen auf, welche eine jede Infektion für kürzere oder längere Dauer in dem invadierten Körper hinterlässt. So ergänzt sie die Bakteriologie, die ihr einst die Wege wies, nicht nur, sondern überflügelt dieselbe sogar, indem sie mit ihren Methoden auch dort anwendbar wird, wo der eigentliche Erreger der Erkrankung uns noch ganz unbekannt ist. Für die Diagnose genügt es eben, die für eine wohl charakterisierte Krankheitsform gültige Umstimmung der Körpersäfte festzustellen, ohne dass wir den Erreger des Leidens selbst kennen.

In zweiter Hinsicht zeigt die Immunitätsforschung ihre Überlegenheit darin, dass sie auch Infektionen nachweisen kann, welche Jahrzehnte zurückliegen und nur dem biologischen Verhalten des Organismus ihren Stempel aufgeprägt haben; denn die Umstimmung hält unter Umständen während des ganzen Lebens an.

Ferner weist uns aber die Beobachtung der in den Körpersäften sich vollziehenden Änderungen auch auf die Möglichkeit hin, nach streng ätiologischen Prinzipien helfend einzugreifen und die natürlichen Schutzkräfte des Organismus wach zu rufen und zu stärken. Mit der Immunodiagnostik verbindet sich also eine zielbewusste Immunotherapie.

Vielleicht die wichtigsten Dienste der Immunitätsforschung liegen jedoch noch auf einem anderen Gebiete, insofern zwischen den Infektionserregern und geformten oder amorphen fremden Eiweisskörpern, die in das Körperinnere gelangen, nicht nur Parallelen gezogen werden, sondern die Infektion in ihren letzten Folgen als der Kampf erkannt wird, den der Organismus führen muss, wenn artfremdes Eiweiss und seine Derivate ausserhalb der physiologischen Wege in den Körper eindringen.

Im Lichte der Immunitätsforschung werden die Bakterien etc. zu Trägern fremder Eiweissmoleküle, die sich nicht prinzipiell, sondern nur durch die Vermehrungsfähigkeit und eventuelle Giftabsonderung von anderen Eiweissmolekülen unterscheiden. Jedenfalls bleibt der Abwehrmechanismus des Körpers der gleiche, ob das artfremde Eiweiss in der Bakterienzelle eingeschlossen oder in freiem Zustande den Stoffwechselhaushalt des Körpers stört. So lernen wir die Methoden der Immunitätsforschung auch dort anzuwenden, wo wir sicher gar keine Infektion vor uns haben, sondern von vornherein nur bestrebt sind als Krankheitsursache artfremdes Eiweiss aufzudecken, welches mit dem Organe in Wechselbeziehungen getreten ist.

I. Teil.

Die Grundlagen der Immunitätswissenschaft.

A. Antigene und Antikörper.

Fremdartige mit der Nahrung eingeführte Eiweissstoffe unterliegen im Magendarmtraktus der Verdauung durch die Darmsäfte und Fermente. Sie werden demnach niemals (mit Ausnahme der Muttermilch im Säuglingsdarm) unter physiologischen Verhältnissen von den Darmwandungen in ihrem ursprünglichen Zustande resorbiert, sondern gelangen in den Kreislauf nur in Form geringwertiger, also abgebauter Moleküle.

Begriff der parenteralen Eiweisszufuhr.

Nun ist aber der Fall denkbar, dass dergleichen fremdartige Eiweisskörper bei pathologischem Verhalten der Darmwandung oder durch Wunden der äusseren Haut und Schleimhaut dennoch in ursprünglichem Zustande in den Säftestrom geraten, ohne von den Darmfermenten in nieder organisierte Moleküle zerspalten zu sein. Dann sprechen wir von einer parenteralen Zufuhr dieser Stoffe, womit nicht nur die Umgehung des Darmtraktus, sondern vor allem die Umgehung der verdauenden Wirkung der Darmfermente ausgedrückt werden soll.

In einem solchen Falle fehlt es dem Organismus zunächst an Hilfsmitteln, um die Eindringlinge so anzugreifen, dass dieselben in Moleküle zerlegt werden können, welche entweder im Körperhaushalte Verwendung finden oder zur Ausscheidung gelangen.

Bis der Körper in den Besitz dieser Hilfsmittel kommt, wirken die Eiweissmoleküle als Fremdkörper und Giftstoffe. Mit der Zeit wappnet sich der Organismus aber diesen parenteralen Eindringlingen gegenüber, indem er innerhalb der Blutbahn Stoffe ähnlicher Beschaffenheit bildet wie die Darmfermente und mit deren Hilfe sich dann der Fremdkörper durch Abbau entledigt. Diese Fähigkeit, ein einge-

drungenes Eiweissmolekül auch innerhalb der Blutbahn zu verdauen, ist gleichbedeutend mit dem Vorhandensein einer Immunität gegenüber diesem Eiweisskörper; denn infolge des Gehaltes des Serums an den nötigen Abwehrstoffen werden die parenteral eingedrungenen fremden Eiweisskörper zerstört, bevor sie Schaden stiften können.

Im Verhältnis zu der im Darmtraktus sich vollziehenden Eiweissverdauung ist jedoch die parenterale Zerkleinerung der Eiweissmoleküle insofern ein recht komplizierter Vorgang, als die genannten im Serum erscheinenden Abwehrstoffe (Antikörper) im wesentlichen nur stets einer ganz bestimmten Eiweissart gelten und anderen, wenn auch verwandten Eiweisskörpern gegenüber machtlos sind. Die strenge Spezifität der Antikörper und der ihren Wirkungen unterworfenen Eiweisskörper (Antigene) ist ein Grundgesetz in der Lehre von der Immunität. Antikörper. Antigene.

Die gegenseitigen Beziehungen zwischen Antigen (parenteral eingeführtem Eiweiss) und Antikörper (Abwehrstoff des Organismus gegen dieses Eiweiss) lassen sich daher auch wie folgt ausdrücken:

Jedes Antigen erzeugt einen besonderen nur ihm zukommenden Antikörper und jeder Antikörper vermag nur ein Molekül abzubauen, welches mit demjenigen des Antigens identisch ist, das den Antikörper im Serum hervorgerufen hat. Antigen und Antikörper sind also aufeinander spezifisch eingestellt.

Betrachten wir zunächst die eine Komponente in diesen Wechselbeziehungen, die Antigene, so ist hervorzuheben, dass jede Eiweissart, in welcher Form sie auch auftreten möge, die Fähigkeit hat,in einem fremden Organismus die Bildung spezifischer Antikörper auszulösen, und mithin die Qualität eines Antigens besitzt. Chemische Beschaffenheit der Antigene.

Ausser den eigentlichen Eiweisskörpern gibt es aber noch eine Reihe in der Pathologie besonders wichtiger organischer Körper, welche ebenfalls die Eigenschaft haben, Antikörper zu erzeugen und damit zu den Antigenen zu rechnen sind. Es sind die sogenannten Toxine, welche Giftstoffe aus tierischem und pflanzlichen Eiweiss darstellen, die charakteristischen Merkmale der Eiweisssubstanzen aber eingebüsst haben. Toxine gehören also ebenfalls zu den Antigenen, obgleich sie die Eiweissreaktionen nicht mehr geben. Toxine.

Zu den Toxinen zählen unter anderen das Diphtheriebazillengift und das Tetanusbazillengift (Diphtherie- und Tetanustoxin), das Gift der Jequiritybohne (Abrin), dasjenige des Rizinusöls (Ricin) und das Schlangengift.

Im übrigen sind alle Antigene echte Eiweisskörper, mithin chemische Substanzen kolloidaler Natur, und es mag vielleicht in der komplizierten

Bauart und Hochwertigkeit ihrer Moleküle der Grund zu suchen sein, warum dieselben, in die Blutbahn eingedrungen, nicht die Sekretionsorgane des Körpers passieren können.

Dabei ist es an sich gleichgültig, ob die Eiweissstoffe in amorpher oder gelöster Form, frei oder in Zellen eingeschlossen vorkommen, immer bieten sie der unmittelbaren Resorption ein Hindernis, es sei denn, dass sie zu den arteigenen Eiweisskörpern des betreffenden Organismus gehören und als solche im Körper direkte Verwendung finden können.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass die Immunität sich also keineswegs mit dem Schutze des Organismus gegenüber Infektionskrankheiten identifizieren lässt, sondern dass die Bedeutung der Immunitätsvorgänge weit über das Gebiet der menschlichen und tierischen Pathologie hinausreicht.

Dass damit die Methoden und Lehren der Immunitätswissenschaft ausser zur Verfolgung der Probleme der Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten auch zur Klärung der Frage von den Folgezuständen eines abnormen Eiweissstoffwechsels herangezogen werden können, ergibt sich von selbst, und wir werden sehen, dass gerade in der Augenheilkunde die serologischen Prinzipien Verwendung gefunden haben, um Erkrankungen, die man gemeinhin für infektiöse hält, lediglich als Erscheinungen einer parenteralen Wirkung von Eiweissstoffen bestimmter Gewebe hinzustellen.

Wir wollen uns hier aber vorerst auf die speziellen Anwendungen der Immunitätsforschung auf die Augenheilkunde nicht einlassen, sondern zunächst versuchen, uns ein Bild davon zu machen, wie wir uns die

Antikörperbildung.

Entstehung der Antikörper durch die parenterale Zufuhr des Antigens vorzustellen haben.

Hierzu können wir bislang der Theorie keineswegs entbehren; denn wir kennen ihrer chemischen Struktur nach nur die Antigene und auch diese nur mangelhaft. Schon die Analyse der Eiweisskörper bietet Schwierigkeiten, die chemische Natur der Toxine jedoch ist uns unbekannt. Was die Antikörper aber anlangt, so ist uns deren wirkliche Beschaffenheit überhaupt noch völlig rätselhaft. Wir sind geneigt ihnen fermentative Eigenschaften zuzulegen, schliessen dies aber nur aus gewissen Erwägungen, welche sich uns bei dem Arbeiten mit antikörperhaltigen Flüssigkeiten aufdrängen. Die Antikörper in reiner Form haben wir überhaupt nicht in den Händen und nur mit Antikörpern beladenes Serum, Kammerwasser u. dgl. ist das uns zur Verfügung stehende Material.

Man wird daraus die ungemein grossen Schwierigkeiten ermessen können, welche sich einer exakten Aufklärung der Beziehungen zwischen Antigen und Antikörper in den Weg stellen, und gleichzeitig inne werden, dass Reaktionen, deren eine Komponente uns ihrem Wesen nach dauernd

unbekannt bleibt, schon zu manchem Fehlschluss und so mancher getäuschten Hoffnung Anlass geben mussten, ohne dass daraus dem Forscher ein Vorwurf gemacht werden kann.

Trotzdem ist es doch nicht aussichtslos den Versuch zu machen in das Geheimnis der Hervorrufung des Antikörpers durch das Antigen einzudringen, und wir werden dem Problem etwas näher kommen, wenn wir zunächst den physiologischen Chemiker in seinen Ansichten von dem Schicksale parenteral eingeführten Eiweisses hören. Wir folgen dabei Abderhalden.

Abderhaldens Abwehrfermente.

Nach Diesem ist der typische Bau einer jeden Zellart im Organismus dadurch bedingt, dass die Körperzellen dem Blute die einzelnen Bausteine ihres Aufbaues entnehmen und mit Hilfe bestimmter der Zelle eigenen Fermente so verwandeln, dass sie dem spezifischen Bauplan der Zelle entsprechen. Kein Stoff dringt normalerweise in die Zelle ein, ohne dass die Zellfermente ihn entsprechend modifiziert haben, und kein zelleigener Stoff verlässt die Zelle, bevor nicht durch Abbau seine Eigenart vernichtet ist. Wie der Darmkanal mit seinen Fermenten das Blut vor fremden Stoffen schützt, so verhindert die einzelne Körperzelle mit ihren Fermenten dass von ihr aus zellspezifische und daher blutfremde Stoffe in das Blut übergehen. Ganz anders, wenn mit Umgehung des Darmkanals, also parenteral, dem Körper Produkte von spezifischem Bau direkt in den Säftestrom zugeführt werden, die mit ihren physischen und chemischen Eigenschaften gar nicht in den Bau passen. Dann wehrt sich der tierische Organismus gegen diese Störung und scheidet zwar die einfacher gebauten Eindringlinge sofort aus, vermag aber die höher molekularen Fremdstoffe nicht so ohne weiteres zu eliminieren. Diesen gegenüber beginnt er die Verteidigung damit, dass Fermente von den Zellen aus in das Blut entsandt werden, die imstande sind das körperfremde Material abzubauen. Unter dem Einflusse dieser in die Blutbahn abgegebenen Fermente setzt dann in der Blutbahn eine Art (parenterale) Verdauung ein. Die hochwertigen Moleküle werden in einfachere zerschlagen und diese können dann die Blutbahn verlassen.

Es ist leicht verständlich, dass diese Theorie Abderhaldens ebensogut auf den Begriff des Antigens und der Antikörper angewandt werden kann, und wir bekommen sofort ein anschauliches Bild der Vorgänge, wenn wir an Stelle der hochwertigen, mit ihren physischen und chemischen Eigenschaften in den Bauplan des Körpers nicht passenden Moleküle kurzerhand den Ausdruck Antigen und an Stelle der in die Blutbahn abgestossenen Zellfermente denjenigen der Antikörper setzen.

Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Auch der Gedankengang des Serologen bewegt sich in ähnlichen Bahnen; nur hat der geistvolle Führer der Immunitätswissenschaft Paul

Ehrlich zur Förderung des besseren Verständnisses der Vorgänge ein Schema aufgestellt, welches zwar die chemische Seite der Frage ausschaltet, dafür aber mit den verschiedenen Arten von Antikörpern zu arbeiten gestattet, als wenn es uns bekannte Substanzen wären.

Dabei hat die Ehrlichsche Seitenkettentheorie den grossen Vorzug der Anschaulichkeit, ohne irgend etwas zu präjudizieren. Sie ist eben ein Schema, weiter nichts.

Wie der Chemiker annimmt, dass die lebende Zelle mit Hilfe besonderer zelleigener Fermente die im Blut- und Säftestrom treibenden Moleküle, welche ihrem Stoffwechsel dienstbar gemacht werden sollen, so verarbeitet, dass sie den Bedingungen der Zelle entsprechen, so besitzt die Zelle nach der Vorstellung Ehrlichs besondere Resorptionsorgane in Gestalt sogenannter „Seitenketten“ oder „Rezeptoren“, mit welchen sie die Nahrungsmoleküle bindet und in sich einverleibt.

Ehrlich hat den Namen Seitenketten vom Benzolkern abgeleitet, welcher als Leistungskern mittels Seitenketten Atomkomplexe an sich bindet. Der Leistungskern würde natürlich dem Zelleibe gleich zu setzen sein. Diese Seitenketten oder Rezeptoren sind auf schematischen Zeichnungen auch als Fangarme der Zelle dargestellt worden.

Eine Zelle hat eine grosse Anzahl solcher Seitenketten und zwar sind diese wiederum untereinander je nach der Funktion, welche sie haben, verschieden. Sie erfassen zum Teil das Nahrungsmolekül nur, um es unverändert in die Zelle zu leiten, oder sie sind mit einer enzymartigen Eigenschaft ausgestattet, dass sie das Nahrungsmolekül bei der Aufnahme verändern oder schliesslich vermögen sie in der Blutbahn treibende Fermente mit dem Molekül zugleich zu verankern, um dasselbe zu verdauen. Entsprechend der Vielzahl der zur Nahrung der Zelle dienenden Moleküle hat die Zelle eine Vielzahl solcher Seitenketten mit verschiedenen Funktionen und die Intaktheit dieser Aufnahmeapparate sichert der Zelle die Lebensfähigkeit.

Kommen nun Moleküle von der Art der Antigene in die Blutbahn, so wirken dieselben dadurch zellschädigend, dass solche chemische Körper eine starke Anziehungskraft (Avidität) zu den Seitenketten besitzen, welche es mit sich bringt, dass die Bindung der Moleküle mit den Seitenketten eine überaus innige wird, nach Ehrlichs Vorstellung eine so innige, dass die Seitenketten von den Molekülen besetzt oder verstopft werden. Die intensive Haftung an den Seitenketten, welche den Antigenen eigen ist, bewirkt aber, dass diese Aufnahmeapparate für die Zelle nutzlos werden. Erleiden viele der Seitenketten dieses Schicksal, so ist damit der Zelltod verbunden.

Nun kann die Zelle sich jedoch erholen, wenn nicht zu viele Seitenketten verstopft sind. Sie hilft sich, indem sie die unbrauchbar gewordenen abstösst und neue an ihrer Stelle bildet. Entsprechend der auch sonst in der Pathologie zu beobachtenden Hyperplasie bei Ersatz von Defekten geschieht aber diese Neubildung in zu grosser Anzahl, so dass die zu viel gebildeten Seitenketten nicht an der Zelle mehr Platz haben. Das Zuviel wird wiederum abgestossen, diesmal jedoch als gesundes aufnahmefähiges Material. Damit kommen Seitenketten als freie Gebilde in durchaus funktionsfähigem Zustand in die Blutbahn und übernehmen nunmehr die Rolle von Vorposten für die Zelle, indem sie etwa von neuem in die Blutbahn gelangende Antigene der betreffenden Art abfangen, bevor sie der Zelle selbst sich nähern und dieselbe schädigen können. Diese freien prophylaktisch wirkenden Seitenketten sind die Antikörper.

Vergleich der Theorie Abderhaldens und Ehrlichs.

Vergleichen wir die Auffassung Abderhaldens und Ehrlichs, so begegnen wir mannigfachen Parallelen. Beide Theorien suchen uns einen Einblick in den Mechanismus der Antikörperbildung zu gewähren, die eine unter Betonung der chemischen Seite, die andere unter Berücksichtigung mehr pathologischer Momente. Und beide Theorien ergänzen sich insofern glücklich, als die von Abderhalden uns zeigt, wie die parenterale Eiweissverdauung ein Analogon zur enteralen Verdauung darstellt, während die Seitenkettentheorie uns erklärt, dass die Überwindung einer Schädlichkeit den Organismus gegenüber der Wiederkehr einer solchen schützt und dass die Immunität stets nur einer besonderen Kategorie der Antigene gegenüber zustande kommen kann. Das schliesst natürlich nicht aus, dass die Berührung mit vielen Antigenen schliesslich den Körper gegen ebensoviele Antigene immunisiert; aber stets bleibt es dabei, dass jedes Antigen durch seine besonderen Antikörper (frei gewordenen Seitenketten der Zellen) abgesättigt wird.

Bevor wir uns mit den einzelnen Arten der Antikörper aber näher beschäftigen, müssen wir die einzelnen Methoden besprechen, unter deren Einfluss eine Immunisierung überhaupt zustande kommen kann.

Die Methoden der Immunisierung.

Immunisierung.

Immun (d. h. den schädlichen Einwirkungen der fremdartigen Eiweisskörper oder Infektionserreger nicht tributpflichtig) sind solche Organismen, welche die Fähigkeit haben die Eindringlinge sofort unschädlich zu machen, ehe sie ihre Wirkung entfalten.

Zunächst gibt es Tierarten und einzelne Individuen, welche sich der Infektion mit gewissen Erregern gegenüber durchaus refraktär verhalten,

Natürliche Immunität.

und zwar haben sie diese Eigenschaft von Geburt (angeborene, natürliche Immunität).

Andere wiederum erwerben den Zustand durch Überstehen der Infektionskrankheit; d. h. dadurch, dass sie die Invasion der Bakterien etc. zwang, Antikörper als Abwehrvorrichtung zu bilden, bleiben sie für kürzere oder längere Zeit durch den Besitz an spezifischen Antikörpern vor der Wirkung etwaiger erneuter Infektionen mit demselben Virus geschützt (erworbene natürliche Immunität).

Künstliche Immunität.

Man hat sich nun diese Erfahrungen zunutze gemacht und zu therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken dem Organismus künstlich Antikörper verliehen (künstliche Immunität).

Der Natur der Sache nach sind hier zwei Wege gangbar. Einmal kann man ein Individuum durch künstliche Einimpfung des Antigens (Bakterien, Bakterienextrakte, Eiweisskörper) absichtlich in die Notwendigkeit versetzen gegen dieses Antigen Antistoffe zu bilden, wobei man selbstverständlich die Dosis so niedrig bemisst, dass der Körper nicht in die Gefahr gerät den Wirkungen des Antigens zu unterliegen (aktive Immunisierung).

Aktive Immunisierung.

In zweiterer Hinsicht ist es aber auch möglich das Serum eines bereits immunisierten Tieres abzuzapfen und dieses antikörperhaltige Immunserum einem anderen Organismus einzuverleiben, wodurch derselbe die betreffenden Antikörper nicht erst zu bilden braucht, sondern in fertigem Zustande geliefert bekommt (passive Immunisierung).

Passive Immunisierung.

Zwischen aktiver und passiver Immunisierung besteht somit ein wichtiger Unterschied, welcher für die Indikation zur Anwendung der beiden Verfahren massgebend ist. Bei der aktiven Immunisierung braucht der Organismus eine Zeit von ungefähr 14 Tagen bis 3 Wochen zur Schaffung der nötigen Antikörper, und unsere Hilfe kommt daher zu spät, wenn eine akute Infektion vorliegt, welche der sofortigen Bekämpfung bedarf. Dafür hat die aktive Immunisierung aber den Vorzug, dass der Organismus aus sich heraus die Kraft gewinnt, das Antigen zu überwinden, und gewissermassen geschult wird, wie er sich zweckmässig dem Antigen gegenüber zu verhalten hat. Er erwirbt deswegen mit der aktiven Immunisierung nicht nur eigene Antikörper, sondern in vielen Fällen auch die Fähigkeit bei Bedarf sofort wieder die nötigen Antikörper erstehen zu lassen.

Vergleich der Leistungen der aktiven und passiven Immunisierung.

Die aktive Immunisierung ist also die Methode für die Prophylaxe und für chronische Erkrankungen, welche ein schnelles Eingreifen nicht erfordern.

Im Gegensatz dazu liefert die passive Immunisierung zwar sofortige Hilfe gegen die eingedrungenen feindlichen Moleküle; die zugeführten

Antikörper sind aber nicht Teile des Körpers selbst, sondern samt den Eiweisskörpern des eingespritzten Serums wiederum Fremdlinge im Körperhaushalte, so dass sie bald zur Ausscheidung gelangen und in ihrer Wirksamkeit nicht lange vorhalten.

Daraus ergibt sich, dass wir in Fällen, in welchen wir nicht erst warten können, bis der Körper aus sich heraus Antistoffe gegen das Antigen bildet, mit Vorteil von der Methode der passiven Immunisierung Gebrauch machen werden. Uns ist dann an dem Augenblickserfolg gelegen und wir nehmen gern den Nachteil mit in Kauf, dass die Immunisierung nicht lange Zeit wirksam bleibt. Die Serumtherapie bei der Diphtherie ist hierfür eines der besten Beispiele, während die Vakzination gegen Pocken das Prototyp einer aktiven lange vorhaltenden Immunisierung darstellt[1]).

Je nach den Anforderungen des Falles werden wir also in der Methode wechseln.

Einzelheiten über aktive Immunisierung

Für das wissenschaftliche Arbeiten spielt fast ausschliesslich die aktive Immunisierung eine Rolle, und der Möglichkeit, durch parenterale Zufuhr von Antigenen Antikörper im Serum der Versuchstiere willkürlich entstehen zu lassen, verdanken wir die Erfahrung, dass wir unter den Antikörpern mehrere Gruppen unterscheiden können, welche durch eine Verschiedenheit der Funktionen gegenüber den Antigenen sich prinzipiell auszeichnen.

Es hat sich nämlich bei dem Arbeiten mit Antigenen der verschiedenen Arten herausgestellt, dass die dadurch zu erzielenden antikörperhaltigen Immunsera ganz differente Reaktionen geben.

Dabei ist die Methode der Applikation der Antigene bei den Versuchstieren gleichgültig, und es kommt nur darauf an, dass man das Antigen dem Tiere mit Umgehung des Tractus entericus, also parenteral einverleibt. Intravenöse, subkutane, intraperitoneale Injektion oder sonst eine Form der parenteralen Zufuhr stehen sich vollkommen gleich.

Gesetzt nun den Fall, wir haben einem Versuchstiere eine bestimmte Menge Antigen parenteral beigebracht, so finden wir eine Änderung in dem Verhalten des Serums nicht sofort, sondern der Antikörperbildung entsprechend nach Ablauf einer gewissen Zeit. Erst nach ungefähr zwei Wochen machen sich die frühesten Anzeichen dafür bemerkbar, dass im Serum des Tieres Reaktionskörper bestimmter Art auftauchen, welche wir dadurch nachzuweisen vermögen, dass wir eine antigenhaltige Flüssigkeit mit dem Serum des Tieres in Berührung bringen.

[1]) v. Behring hat jüngst das Diphtherieheilserum dadurch zu verbessern versucht, dass er demselben Toxin zusetzt und mit der passiven die aktive Immunisierung verbindet.

Die Schnelligkeit und Menge der Antikörperbildung lässt sich dadurch etwas steigern, dass wir in Intervallen von mehreren Tagen die parenterale Zufuhr des Antigens wiederholen.

Wir sehen dann, dass der Nachweis der spezifischen Antikörper im Serum annähernd 14 Tage nach der ersten Antigeneinverleibung beginnt und dass das Maximum des Antikörpergehaltes in ungefähr 3 Wochen erzielt wird.

Titer der Immunsera.

Den Gehalt des Serums an Antikörpern können wir aber dadurch numerisch feststellen, dass wir mit bekannten Verdünnungen des Antigens arbeiten und zusehen, welche Verdünnung noch die charakteristische Reaktion mit der Antikörperlösung gibt. Die grösste noch wirksame Verdünnung des Antigens bildet den Titer für den Gehalt des Serums an Antikörpern.

In was bestehen diese Reaktionen? Ausnahmslos in sichtbaren Veränderungen des in Flüssigkeit suspendierten Antigens einesteils oder in unsichtbaren Einwirkungen auf das Antigen andernteils, welche uns durch kompliziertere Methoden augenfällig gemacht werden.

Ohne Anwesenheit des Antigens lässt sich also ein Antikörper niemals erkennen, chemisch ist er nicht nachweisbar.

Mit den Antigenen geben nun die Antikörper verschiedene Reaktionen, so dass es zweckmässig erscheint, die Antikörper nach dem Vorgange Ehrlichs in drei Ordnungen einzuteilen.

Ordnungen und Funktionen der Antikörper.

Die Ordnungen und Funktionen der Antikörper.

Wollen wir das etwas schwierige Kapitel der Ordnungen der Antikörper recht verstehen, so müssen wir uns in das Gedächtnis zurückrufen, dass die Antikörper nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie in die Blutbahn abgestossene Träger von Zellfunktionen sind, deren Aufgabe ursprünglich darin bestand, der Nahrungsaufnahme der Zelle zu dienen. Nach Abderhalden sind es in den Blutkreislauf gelangte freie Zellfermente.

Die Funktion der Antikörper wird also die analoge sein, welche denselben oblag, als sie noch dem Zelleibe eigen waren, d. h. eine Funktion der Verdauung der Nahrungsmoleküle, welche den speziellen Bedürfnissen der Zelle dienstbar gemacht werden sollen. Nur spielt sich diese Verdauung nicht mehr bei dem Eintritt in die Zelle, sondern innerhalb des Kreislaufs ab, weil die Antikörper Abwehrorgane im Serum geworden sind, Abwehrorgane in dem Sinne, dass sie schädliche Antigenmoleküle binden und verdauen, bevor dieselben an den Zellen verankert werden und dadurch Schaden stiften können.

Bei der Vielheit der in den Kreislauf unter Umständen eindringenden Moleküle von dem Typus der Antigene ist es daher wohl verständlich, dass die Antikörper auch bei jeder Antigenart eine besondere Aufgabe gestellt bekommen, genau wie die Darmfermente entsprechend der Vielseitigkeit der Nahrung in verschiedene Gruppen zerfallen.

Antikörper 1. Ordnung

Als einfachsten Modus kann man sich den vorstellen, dass der Antikörper das Antigenmolekül einfach bindet, ohne dasselbe nachweisbar zu verändern. Das ist der Fall bei den Antikörpern, welche Antigene vom Typus der Toxine verankern (Antitoxine). Da die Toxine ganz bestimmte giftige Eigenschaften haben und in den Tierleib eingebracht in bekannten Konzentrationen schwere Erkrankungen oder den Tod auslösen, würde also den gegen die Toxine gerichteten Antikörpern keine weitere Funktion zufallen, als die in dem Säftestrom kreisenden Toxinmoleküle zu fassen und durch Bindung lahm zu legen. Sie werden dann für den Organismus unschädlich; denn sie sind abgesättigt, bevor sie an den Zellen lebenswichtiger Organe verankert werden.

Antitoxine.

Tatsächlich lässt sich auch nachweisen, dass z. B. eine durch Bindung der Antikörper mit den Antigenmolekülen ungiftig gemachte Mischung von Diphtherietoxin und Diphtherie-Immunserum unter geeigneten Umständen wieder in Toxin und Antitoxin getrennt werden kann, womit das Gemisch für den Organismus die bereits verloren gegangen gewesene Giftigkeit wieder erlangt[1]).

Antikörper von der Qualität der Antitoxine, welche an dem Antigen direkte Veränderungen nicht herbeizuführen vermögen, nennen wir Antikörper der ersten Ordnung.

Nachweis der Antikörper 1. Ordnung.

Ihr Nachweis geschieht folgendermassen:

Man mischt ein Serum oder eine auf den Gehalt an Antitoxinen zu prüfende Flüssigkeit (z. B. Kammerwasser oder Glaskörperflüssigkeit) mit einer Flüssigkeit, welche eine durch den Tierversuch ausgeprobte Menge Toxin enthält und wiederholt an Versuchstieren das Experiment, ob die Flüssigkeit noch giftige Wirkung besitzt oder nicht. Zu diesem Zwecke müssen wir zunächst ein Mass haben, mit dem man die Giftigkeit der Toxine numerisch festlegen kann, und v. Behring hat diese bei den Diphtherie-Antitoxin-Untersuchungen in der sogenannten „Normalgiftlösung“ gefunden. Diese wird dadurch bestimmt, dass man diejenige Diphtherietoxinmenge feststellt, welche eben genügt, um ein 250 g schweres Meerschweinchen in spätestens 4—5 Tagen sicher zu töten. Die Menge

Normalgiftlösung.

[1]) Morgenroth konnte direkt zeigen, dass man aus einer abgesättigten Toxin-Antitoxinlösung das Toxin wieder frei machen kann, wenn man durch Erhitzung des Gemisches auf 100° C das Antitoxin zerstört.

wird „einfach letale Dosis“ genannt. Eine Giftbouillon, die in einem Kubikzentimeter genau 100 letale Dosen Diphtherietoxin enthält, ist die als Massstab dienende Normalgiftlösung. Auf diese können wir nun die Wirksamkeit von Diphtherieantitoxinen beziehen und nach dem eingeführten Sprachgebrauch heisst ein diphtherie-antitoxinhaltiges Serum, welches in 1 ccm genau 1 ccm Normalgiftlösung neutralisiert, ein „Normalserum“. Es enthält in 1 ccm 1 Immunitätseinheit Antitoxin [1]).

Normalserum.

Immunitäts-Einheit.

Mit Hilfe dieser Immunitätseinheiten kann man nun exakt arbeiten So brauchen wir z. B. den Antitoxingehalt des Kammerwassers eines gegen Diphtherietoxin immunisierten Kaninchens nur gegenüber einer Normalgiftlösung auszuwerten und das Gleiche mit dem Serum des Tieres zu tun, um eine Vorstellung davon zu bekommen, ob und in welchem Masse sich das Kammerwasser an der Gesamtimmunität des Körpers gegenüber dem Toxin beteiligt.

Fassen wir die über die Funktion der Antikörper 1. Ordnung bekannten Erscheinungen zusammen, so ergibt sich, dass diesen Immunstoffen wohl kaum eine verdauende Wirkung dem Antigen gegenüber zukommt. Nur in dem Erfassen und Absättigen der schädlichen Moleküle liegt ihre Bedeutung.

Ganz anders die Antikörper der 2. und 3. Ordnung, welche sich nicht gegen die Derivate von Eiweissmolekülen (und Toxine sind ja nur solche Derivate), sondern gegen die hochwertigen Moleküle der Eiweissstoffe selbst richten! Hier gesellt sich zu der erfassenden Funktion eine verdauende, das Molekül abbauende. Um dieser doppelten Aufgabe gerecht zu werden, haben die nun zu erörternden Antikörper eine komplizierte Struktur.

Antikörper 2. Ordnung.

Sie können zunächst gleichzeitig die Träger einer fermentativen Funktion sein, welche als solche zwar den Antikörpern als etwas Typisches anhaftet, ihnen aber genommen werden kann, wenn man sie der Behandlung mit Wärmegraden aussetzt, bei denen Enzyme und Fermente zerstört werden. Wir behalten dann einen verstümmelten Antikörper übrig, der nur noch das Antigen verankern, aber nicht mehr verdauen

Staatliche Eichung der Sera.

[1]) Auf der Auswertung des Antitoxingehaltes gegenüber bekannten Toxinmengen beruht die staatliche Kontrolle und Eichung der Heilsera. An einem Toxin von numerisch festgelegter Wirkung, dem sogenannten „Testgift“, wird die Wirksamkeit der fabrikatorisch gewonnenen Immunsera durch besondere Prüfungsinstitute auf den angegebenen Gehalt an Immunitätseinheiten (I.-E.) ständig überwacht, so dass nicht genügend qualifizierte Sera zurückgewiesen werden. Dabei hat sich gezeigt, dass ein gleichbleibendes Testgift sich nicht konservieren lässt. Wohl aber bewahrt ein Immunserum einen bestimmten Antitoxingehalt, wenn es in eingetrocknetem Zustande aufbewahrt wird. Solches trockenes „Standardserum“ dient dazu, die richtige Bewertung des „Testgiftes“ zu gewährleisten und ist der eigentliche Ausgangspunkt für die staatliche Prüfung.

Standardserum.

kann. Dergleichen Antikörper, welche durch Erwärmen der Lösung auf 55—70° C ihre Aktivität verlieren, heissen Antikörper der 2. Ordnung.

Worin zeigt sich nun die Aktivität dieser Immunstoffe? Das lässt sich am besten durch Beispiele erläutern.

Präzipitine.

Wenn man einem Kaninchen Pferdeserum in die Ohrvene spritzt und dem Tiere nach ungefähr 3 Wochen Serum abzapft, so enthält das Serum Antikörper gegen Pferdeeiweiss. Wir stellen uns dann von Pferdeeiweiss (Antigen) eine Reihe von Verdünnungen her und füllen dieselben in Reagenzgläser, so dass wir Verdünnungen von Pferdeeiweiss mit physiologischer Kochsalzlösung 1 : 10 bis 1 : 10000 usw. haben. In diese Röhrchen bringen wir nun zu je 1 ccm Verdünnung 0,1 ccm des Kaninchenserums und beobachten das eigentümliche Phänomen, dass bis zu einer bestimmten, nach dem Antikörpergehalt des jeweiligen Versuchstieres wechselnden Verdünnung des Antigens nach kurzer Zeit in den Reagenzgläsern deutlich sichtbare Trübungen und Ausflockungen sich geltend machen. Die gleiche Versuchsanordnung mit Zusatz von Menschenserum z. B. wiederholt ergibt jedoch ein absolut negatives Resultat.

Die auftretende Trübung (Präzipitation) zeigt uns, dass unter der Immunisierung mit Pferdeeiweiss das Kaninchenserum Antikörper (Präzipitine) gebildet hat und die Verdünnung des Antigens, mit dem das Immunserum gerade noch ein erkennbares Präzipitat gibt, stellt den Titer des Immunserums dar, der uns einen numerischen Anhaltspunkt dafür gibt, wie stark präzipitierend das Serum wirkt.

Titrierung des Immunserums.

Erwärmen wir jedoch das präzipitinhaltige Immunserum auf 60° C, bevor wir es zu den Antigenverdünnungen zusetzen, so bleibt jede Präzipitierung aus; denn die Erwärmung hat das dem Präzipitin anhaftende Enzym zerstört, das Serum ist inaktiviert worden.

Inaktivierung.

In gleicher Weise wie die Erwärmung wirkt längere Belichtung und längeres Offenstehenlassen der Sera nachteilig auf den Enzymgehalt.

Da wir zu der Herbeiführung der Präzipitinreaktion keiner schwierigen Vorbereitungen benötigen, ist die Prüfung auf den Präzipitinreichtum die bequemste Methode, um sich davon zu überzeugen, in welchem Masse Körperflüssigkeiten an der Allgemeinimmunität des Serums teilnehmen. Ein Vergleich des Titers der Präzipitine des Kammerwassers und Serums von aktiv oder passiv (durch Injektion von Immunserum) immunisierten Tieren sagt uns hierüber sofort Bescheid.

Agglutinine.

Arbeiten wir aber mit geformten Antigenen, z. B. Typhusbazillen, so fällt der Versuch anders aus. Nehmen wir an, dass wir an Stelle des Pferdeeiweisses das Kaninchen mit Typhusbazillen durch intravenöse Injektion immunisieren, so haben wir zwei Möglichkeiten, die Anwesenheit von Antikörpern festzustellen, welche gegen Typhusbazillen gerichtet sind.

Einmal können wir analog dem Experiment mit dem Pferdeserum zu dem Kaninchenserum Verdünnungen eines Extraktes von Typhusbazillen zusetzen, welcher die Eiweisskörper der Typhusbazillen enthält, ohne dass dieselben an eine Form gebunden sind. Dann bekommen wir wiederum das Phänomen der Präzipitation. Oder wir benutzen in der Reaktion als Antigen die Typhusbazillen selbst. In diesem Falle werden wir einen eigentümlichen Vorgang unter dem Mikroskop beobachten, wenn wir zu den in Kochsalzlösung suspendierten Bazillen eine Spur des Kaninchen-Immunserums hinzusetzen: die Bazillen klumpen sich zu Gruppen zusammen, es tritt sogenannte Agglutination der Typhusbazillen ein.

Verwenden wir in der Reaktionsprobe an Stelle der Typhusbazillen Paratyphus, so gelingt die Agglutination nur bei geringen Verdünnungen des Serums, bei höheren hört sie auf.

Vidalsche Probe.

Bekanntlich wird dieses Phänomen der Agglutination in der Vidalschen Probe verwendet, um den Nachweis zu erbringen, dass ein Patient typhuskrank ist. Sein Serum agglutiniert, ein Normalserum nicht, wenn echte Typhusbazillen zugesetzt werden.

Wir sprechen dann davon, dass das Serum Antikörper von der Art der Agglutinine enthält. Auch die charakteristische Wirkung dieser Immunstoffe hört sofort auf, wenn das Serum durch Erwärmung inaktiviert wird.

Verhältnis von Präzipitinen zur Agglutininen.

Zwischen Präzipitinen und Agglutininen, den beiden Repräsentanten der Antikörper der zweiten Ordnung, besteht kein wesentlicher Unterschied. Schon der Umstand, dass dasselbe Immunserum einem Typhusbazillenextrakt gegenüber die Erscheinungen der Präzipitation, den Bazillen selbst gegenüber diejenige der Agglutination zeigt, beweist, dass beide Prozesse Ausdrucksweisen eines und desselben Verdauungsmodus des Antigens sind und dass nur die Form des Antigens die Verschiedenheit der Reaktionen bedingt. Stellt man sich vor, dass unter dem Einfluss des Immunserums eine Ausflockung in unmittelbarer Nachbarschaft der Bazillen eintritt, so erklärt sich das Zusammenbacken der Bazillen ohne weiteres.

Zur Kennzeichnung der Tatsache, dass durch die Inaktivierung die Antikörper in ihrer Funktion als Bindungsmittel des Antigens nicht beeinflusst werden und nur den Verlust der Fähigkeit das Antigen zu verdauen erleiden, sei folgendes angeführt. Wenn man ein inaktiviertes, Präzipitine oder Agglutinine haltendes Serum mit gelöstem oder geformten spezifischen Antigen zusammenbringt, so bleibt selbstverständlich die Ausflockung oder die Agglutination aus. Trotzdem haben sich die Antikörper mit dem Antigen vereinigt; nur fehlt der Abbau des Antigens, der durch die Präzipitation oder Agglutination kenntlich wird. Setzt man nämlich zu einer Mischung eines solchen inaktivierten Serums und des zugehörigen Antigens nun frisches, nicht inaktiviertes Immunserum hinzu, von dem

man erwarten müsste, dass es sofort Präzipitation oder Agglutination mit dem Antigen gibt, so bleibt die vorausgesetzte Wirkung aus; denn die Antigene sind bereits an die inaktivierten, unwirksamen Antikörper gebunden.

Ist aber einmal an einem Serum, welches Präzipitine oder Agglutinine enthält, durch die Inaktivierung die Zerstörung des verdauenden enzymartigen Prinzips vollzogen worden, so gibt es keine Möglichkeit, ein solches Serum wieder wirksam zu machen, zu „reaktivieren."

Antikörper 3. Ordnung

In diesem Punkte unterscheiden sich die Antikörper der 3. Ordnung ganz wesentlich von denjenigen der zweiten.

Wir können uns vorstellen, dass in der Blutbahn freie Fermente kreisen, welche den ebendort treibenden Antigenmolekülen nur deswegen nichts anhaben können, weil ihnen die Fähigkeit mangelt, sich an diesen Molekülen zu verankern. Es fehlt ihnen gewissermassen der Angriffspunkt gegenüber den Molekülen.

Wenn aber ein Antikörper von der Art derjenigen der dritten Ordnung das Molekül gefügig macht, kann das im Blutstrome frei treibende Ferment seine Wirkung auf dasselbe ausüben und den Abbau desselben vollziehen. So kommen wir zu der bildlichen Darstellung, dass diese Antikörper einesteils sich an dem Antigenmolekül verankern, andernteils aber eine Brücke bilden, mit deren Hilfe das Ferment an das Molekül heran kann, und wir nennen dementsprechend diese Antikörper auch Ambozeptoren, weil sie auf der einen Seite das Antigen, auf der andern das Ferment erfassen und also zweiseitig wirken. Die in der Blutbahn frei kreisenden Fermente haben den Namen „Komplemente", weil sie erst die Funktion der Ambozeptoren ergänzen, d. h. komplettieren.

Ambozeptoren.

Komplemente.

Mit dieser Erklärung wird uns auch der Unterschied der Antikörper zweiter und dritter Ordnung ohne weiteres klar. Beide bauen das Antigenmolekül durch eine Fermentwirkung ab; nur ist das Ferment bei den Antikörpern der zweiten Ordnung ein Teilbestand der Antikörper selbst, während es bei den Ambozeptoren etwas Fremdes ist, was zu den Antikörpern von aussen herantritt. Während daher ein Immunserum, welches mit Präzipitinen oder Agglutininen beladen ist, durch Erwärmen auf ca. 60° C dauernd inaktiviert wird, kann ein mit Ambozeptoren ausgestattetes zwar ebenfalls durch Erhitzen inaktiviert werden; aber es ist die Möglichkeit vorhanden, dem Serum seine Aktivität wiederzugeben. Zu diesem Zwecke brauchen wir nur ein frisches Normalserum zuzusetzen, welches Komplemente enthält, und sofort werden die

Unterschied der Antikörper 2. u. 3. Ordnung.

Reaktivierung inaktivierter Immunsera.

Ambozeptoren diese Fermente auf die Antigenmoleküle überleiten. so dass der Abbau der letzteren einsetzt.

Ein mit Ambozeptoren beladenes Serum kann also durch Erwärmen vorübergehend wirkungslos gemacht (inaktiviert) werden, doch ist jederzeit eine „Reaktivierung" durch Zusatz von frischem komplementhaltigen Normalserum möglich.

In dieser Zweiteilung der Funktion der Ambozeptoren, der Verankerung am Antigenmolekül und der Überleitung der Komplementwirkung auf dasselbe, liegt eine für die Serologie ungemein wichtige Erscheinung; denn die technische Möglichkeit die beiden Komponenten der Ambozeptorenwirkung getrennt an dem Antigen angreifen zu lassen, setzt uns in den Stand die Reaktion zu benutzen, um unsichtbare Veränderungen an dem Antigen aufzudecken. In welcher Weise dies geschehen kann, wird weiter unten erörtert werden.

In die Gruppe der Ambozeptoren gehören diejenigen Immunstoffe, welche besonders komplizierte Aufgaben zu lösen haben. Ihnen liegt es ob, in Zellen und Formen auftretende Eiweissstoffe aufzuschliessen, und die Hauptrepräsentanten der Ordnung sind daher die sogenannten
Lysine. „Lysine". Sie sind, wie der Name andeutet, mit einer auflösenden Wir-
Hämolysine. kung begabt. Die bekanntesten sind die Hämolysine, welche den roten Blutfarbstoff aus den Erythrozyten frei machen, so dass die Flüssigkeit, in welcher die Blutkörperchen suspendiert sind, die rote Blutfarbe selbst annimmt.

Es ist dies ein so sinnfälliger Vorgang, dass diese Reaktion in der Immunitätsforschung eine grosse Bedeutung erlangt hat und eine kurze Schilderung der Versuchanordnung zweckmässig erscheint.

Erzeugung hämolytischer Immunsera. Injiziert man einem Kaninchen eine Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen in die Ohrvene, so bilden sich genau nach dem Vorgange bei der Injektion von irgend welchem gelösten Eiweiss Antikörper in dem Serum des Versuchstieres. Nur richten sich in dem gegebenen Falle diese Immunstoffe gegen diejenigen Eiweisskörper des Hammels, welche in dem Zelleib der roten Blutkörperchen eingeschlossen sind.

Wird dann dem immunisierten Kaninchen Serum abgezapft, so bewirken die in demselben enthaltenen hämolytischen Ambozeptoren, dass das Serum eine Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung lackfarben macht. Der Blutfarbstoff tritt aus den Zellen aus, welche als Schatten zu Boden sinken, und teilt sich der Kochsalzlösung mit, die sich blutrot färbt.

Unterwirft man das Immunserum, bevor man dasselbe zu der Aufschwemmung der Hammelblutkörperchen hinzufügt, aber der Erwärmung auf 60^0 C, wodurch die in dem frischen Serum enthaltenen freien Fer-

mente (Komplemente) vernichtet werden, so setzt sich langsam ein Bodensatz von roten Hammelblutkörperchen ab, über dem klare ungefärbte Kochsalzlösung steht. Man sagt dann, dass durch die Inaktivierung des hämolytischen Immunserums die Hämolyse der Hammelblutkörperchen gehemmt wird. Dagegen wird das Gemisch, welches aus inaktiviertem hämolytischen Serum und der Hammelblutkörperchenaufschwemmung besteht, in kurzer Zeit im Sinne des Eintritts der Hämolyse verändert, sobald wir das Gemisch durch Zusatz einer geringen Menge frischen Normalserums reaktivieren. Die in diesem Normalserum (meist wird Meerschweinchenserum hierzu benutzt) enthaltenen Komplemente werden dann von den Hämolysinen mit dem Antigen in Verbindung gebracht und die Verdauung der Hammelblutkörperchen, d. h. die Hämolyse kommt in Gang.

Hemmung der Hämolyse.

Die in dieser Tatsache klar zutage tretende Komplementbindung wird noch dadurch bewiesen, dass ein Normalserum, welches zur Reaktivierung im hämolytischen Versuche gedient hat, dauernd die Fähigkeit verliert zur Reaktivierung abermals herangezogen zu werden; denn die in demselben enthalten gewesenen Komplemente sind durch die hämolytischen Ambozeptoren an die Antigenmoleküle gebunden und damit aufgebraucht worden, so dass das Normalserum seiner wirksamen Komplemente beraubt ist.

Komplementbindung.

Bordet und Gengou haben diese Beobachtung durch ein genial ausgedachtes Verfahren nutzbar gemacht, um in Fällen, welche das Antigenmolekül nicht in der Form von Zellen zeigen, ein untrügliches Mittel zu gewinnen, welches die Vereinigung von Antikörpern 3. Ordnung mit den Antigenmolekülen anzeigt, obgleich diese Verbindung an und für sich mit sichtbaren Veränderungen an dem Antigen nicht einhergeht.

Komplementbindungsversuch von Bordet und Gengon.

Es handelt sich hier um die Komplementbindungsmethode, welche Bordet und Gengou zuerst und zwar für die Zwecke der Erforschung von Antikörpern bei Tuberkulose angegeben haben und welche A. v. Wassermann dann für die Syphilisdiagnostik ausbaute.

Gesetzt den Fall, irgend ein nicht geformtes Antigen, welches in einer Flüssigkeit (z. B. Serum) vollständig klar gelöst und daher unsichtbar ist, erzeugt in einem Organismus Antikörper vom Typus der komplementbindenden (also Ambozeptoren), so würde bei Mischung beider Komponenten im Reagenzglase die Vereinigung der Antigenmoleküle mit den ebenfalls unsichtbaren Antikörpern sich vollziehen, ohne dass wir die Möglichkeit haben eine Veränderung an dem Antigen zu erblicken. Es tritt weder Präzipitierung noch sonst eine sichtbare Reaktion in den zusammengemischten Flüssigkeiten ein und für den Beobachter bleibt die Mischung absolut unverändert. Daran vermag auch der Zusatz von

Methodik des Komplementbindungsversuchs.

frischem komplementhaltenden Meerschweinchennormalserum keine Wandlung herbeizuführen.

Indessen können wir aber wohl das zugesetzte frische Normalserum des Meerschweinchens dann benutzen, um nachzusehen, ob es bei der Mischung von Antigen + Antikörper seinen Komplementgehalt eingebüsst hat oder nicht. Wir brauchen ja dasselbe Normalserum, welches bei dem Gemisch Antigen + Ambozeptor benutzt wurde, nur noch einmal zu verwenden, um ein Gemisch von inaktiviertem hämolytischen Immunserum und Hammelblutkörperchen zu komplettieren. Tritt bei dem Zusatz des Meerschweinchen-Normalserums Hämolyse ein, wo wissen wir, dass das Komplement in dem ersten Gemisch Antigen + Ambozeptor nicht aufgebraucht worden ist. Bei Hemmung der Hämolyse dagegen sagt uns das Versuchsresultat, dass das Komplement des Meerschweinchenserums schon bei der Mischung Antigen + Ambozeptor restlos in Anspruch genommen war und somit eine Komplementbindung schon stattgefunden hatte, welche eine zweite Komplementbindung in dem Versuche Hammelblutkörperchen + inaktiviertes hämolytisches Immunserum unmöglich machte.

Methodik des Komplementbindungsversuchs.

Demnach gestaltet sich der Komplementbindungsversuch in seinen Grundzügen folgendermassen.

Nennen wir ein Gemisch von Antigen + spezifischem zugehörigen Ambozeptor + Komplement (Meerschweinchen-Normalserum) ein vollständiges System, ein Gemisch Antigen + spezifischem, aber inaktivierten Ambozeptor ohne Komplement ein unvollständiges System, so arbeiten wir im Komplementbindungsversuche im Prinzipe mit zwei unvollständigen Systemen und benutzen das Komplement lediglich dazu, damit wir sehen, mit welchem der beiden unvollständigen Systeme dasselbe sich vereinigt.

Die Fragestellung ist dabei die in der Serologie gewöhnliche. Es gilt zu ergründen, ob eine Flüssigkeit einen Antikörper enthält, der zu einem uns bekannten Antigen passt, oder ob sie ein Antigen aufweist, welches auf einen uns seiner Beschaffenheit und Herkunft nach bekannten Antikörper eingestellt ist. Die unerlässliche Vorbedingung ist also, dass die eine der beiden Komponenten eine uns sicher bekannte Grösse darstellt.

Wassermann'sche Reaktion.

Nehmen wir den konkreten Fall der Wassermann'schen Reaktion in ihrer Originalvorschrift, so benutzen wir als bekannte Grösse den Extrakt sicher luetischer Organe (z. B. Extrakt der Lebern luetischer Föten). In diesem Extrakt vermuten wir als Antigen die Spirochaete pallida selbst oder Derivate derselben in chemischem Sinne. Die andere Komponente stellt das Serum eines Patienten dar, von welchem wir in Erfahrung bringen wollen, ob dasselbe Antikörper gegen die Spirochaete enthält und mithin von einem Individuum stammt, welches mit Lues infiziert ist.

Dieses Serum inaktivieren wir zunächst durch Erwärmen, damit das in demselben enthaltene Komplement entfernt wird. Dann setzen wir den Extrakt der luetischen Organe hinzu und fügen als drittes Material Normalserum von Meerschweinchen, also frisches Komplement bei. Für den Fall, dass das fragliche Serum wirklich von einem Syphilitiker stammt und demgemäss Antikörper gegen die Spirochaete besitzt, werden sich die letzteren mit den Antigenmolekülen unter Aufbrauch des Komplementes verbinden. Im anderen Falle jedoch wird das Komplement keine Verwendung finden, weil ja eine Vereinigung von Antigen und spezifischem Antikörper nur eintreten kann, wenn beide zueinander passen und ohne diese Vereinigung eine Komplementbindung undenkbar ist.

Die Entscheidung bringt dann das Zusammengiessen der Mischung von Organextrakt + Patientenserum + Komplement mit dem zweiten unvollständigen System, welches aus inaktiviertem hämolytischen Kaninchenserum und einer Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung besteht. Zeigt dieses dann immer noch „Hemmung", so hatte das Patientenserum luetische Antikörper, zeigt es Hämolyse („Lösung"), so stammte das Serum von einem Nicht-Syphilitiker.

Natürlich kann die Komplementbindung als Reaktion auch bei jeder anderen Fragestellung vorgenommen werden. Stets bleibt dabei der Grundsatz, dass man mit zwei unvollständigen Systemen arbeitet und feststellt, ob das Komplement sich dem einen oder dem anderen gewissermassen als Schlussstein einfügt.

Mit der Erörterung der unter dem Einfluss von Antigenen im Organismus auftretenden Antikörper ist jedoch das Kapitel über die spezifischen Immunstoffe, deren der Körper sich im Kampfe mit der Infektion bedient, noch nicht erschöpft, und es ist zu erwarten, dass wir mit der Bereicherung der Technik auch noch eine ganze Reihe anderer Stoffe kennen lernen werden, die in den Rahmen der genannten Antikörpergruppen nicht hineinpassen. Solange wir eben gezwungen sind, lediglich nach der Art der Reaktionen die Gegenstoffe einzuschätzen, ohne diese selbst näher zu kennen, müssen die Versuche, Ordnungen unter den Antikörpern aufzustellen, etwas Gekünsteltes an sich tragen. So wissen wir schon jetzt, dass dasselbe Serum infolge seines Gehaltes an Immunstoffen präzipitieren und gleichzeitig die Komplementbindungsreaktion geben kann, wenn wir das Antigen hinzufügen, und dass füglich die Grenze zwischen den einzelnen Ordnungen der Antikörper eine recht labile ist.

Es gibt aber ausserdem noch Immunstoffe, die sich insofern von den eben besprochenen Typen scharf unterscheiden, als sie im Organismus schon ohne parenterale Antigenzufuhr präformiert angetroffen werden und unter gewissen Bedingungen in ihrer Menge recht erheblich schwanken.

Opsonine. Als solche kommen die Opsonine in Betracht, welche lediglich gegen Bakterien gerichtet sind, indem sie die Phagozytose derselben durch weisse Blutkörperchen erleichtern.

Schon nach den Untersuchungen von Denys und Leclef (1895) wusste man, dass die Anwesenheit von Leukozyten die Entwicklung von Reinkulturen des Streptococcus auf Nährbodenplatten verhindert oder wenigstens eingeschränkt, wenn die Leukozyten in Serum suspendiert sind. Die beiden Forscher haben diese Wirkung auch bereits mit einer phagozytären Tätigkeit der Leukozyten in Zusammenhang gebracht, und Metschnikoff hatte schon lange, grösstenteils auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen, in der Aufnahme der Bakterien in die Zelleiber der Leukozyten einen wichtigen Abwehrmechanismus des Körpers gegen die Infektion erblickt.

Metschnikoffs Stimuline. Metschnikoff verfolgte dann den Gedanken im Lichte der Serologie weiter und unterwarf die Wirkung der Leukozyten + Serum einer eingehenderen Prüfung, die für ihn die Schlussfolgerung ergab, dass im Serum bestimmte Stoffe, sogenannte Stimuline, enthalten seien, welche die Fresstätigkeit der Leukozyten anregten. Ihm war es ferner bereits aufgefallen, dass die Immunsera die Phagozytose mehr begünstigten als die Normalsera, und diese Beobachtung verdichtete sich zu der Annahme, dass die Immunsera mehr Stimuline enthielten als die Normalsera.

Wrights Opsonine. Heute wissen wir dank den ungemein exakten Versuchen von Sir Almroth Wright, dass die Lehre von den Stimulinen falsch ist und dass die Anregung zur Phagozytose zwar vom Serum ausgeht, sich aber nicht an die Leukozyten sondern an die Bakterien wendet; denn in dem Normal- und Immunserum sind Stoffe enthalten, welche die Bakterien erst zur Aufnahme in die Leukozytenleiber geeignet machen, während die Leukozyten selbst von den Stoffen unberührt bleiben.

Aus dem griechischen *ὀψονεῖν* oder Schmackhaftmachen leitete Wright für diese eigentümlichen Substanzen den Namen Opsonine ab.

Wie der Beweis für die Existenz der phagozytosebefördernden Stoffe im Serum und das Vorhandensein der Opsonine im speziellen erbracht wurde, lehrt uns die von Wright angegebene Technik.

Wrights Technik zum Nachweis der Opsonine. In einer Glaskapillare werden zu gleichen Teilen kleine Mengen des zu prüfenden Serums, einer von einem gesunden Individuum stammenden Emulsion gewaschener Blutkörperchen und einer Bakterienemulsion angesaugt und die drei Komponenten durch wiederholtes Ausspritzen und Wiederansaugen gründlich gemischt[1]).

[1]) Die Emulsion von Blutkörperchen geschieht wie folgt: Man lässt 3—4 Tropfen Blut in ein kleines zu 3/4 mit 1,5%iger Natrium citricum-Lösung gefülltes Reagensröhrchen eintropfen und vermischt das Blut mit der Flüssigkeit durch mehrmaliges

Dann wird das Gemenge Serum + Blutkörperchen + Bakterien in die Kapillare aufgesogen und, nachdem die am oberen Ende mit einem Pipettenhütchen versehene Röhre unten zugeschmolzen wurde, während 10 bis 15 Minuten der gleichmässigen Einwirkung einer Temperatur von 37° C unterworfen. Ist dies geschehen, so wird die zugeschmolzene Spitze der Pipette abgebrochen, ein kleiner Tropfen des Gemisches auf einen Objektträger gebracht und auf besondere Art hier gleichmässig ausgebreitet, so dass der Objektträger von einer dünnen Schicht der Mischung bedeckt wird. Nach erfolgter Trocknung und Fixation wird das so gewonnene Ausstrichpräparat der Bakterien- und Leukozytenfärbung unterworfen. Unter dem Mikroskop zählt man dann 100 Leukozyten auf die Zahl der gefressenen Bakterien durch und bekommt durch Division dieser Zahl in Hundert den sogenannten Phagozytischen Index = Ph. I. Dieser gibt also an, wieviel Bakterien ein Leukozyt im Durchschnitt in sich aufgenommen hat.

Phagozytischer Index.

Das genau gleiche Verfahren wird innerhalb derselben Versuchsreihe mit dem Serum eines normalen Individuums oder besser mit den Sera mehrerer solcher nach einander ausgeführt, damit man einen Überblick darüber gewinnt, wie sich das zu prüfende Serum im Vergleiche zu einem normalen Serum der gewählten Bakterienart gegenüber verhält.

Dividiert man dann den phagozytischen Index des betreffenden Serums durch denjenigen des Normalserums, so bekommt man schliesslich den „Opsonischen Index“ = O. I.

Opsonischer Index.

Der opsonische Index gibt uns also darüber Aufschluss, ob die Opsonine des zu prüfenden Serums im Verhältnisse zu denjenigen des Normalserums vermindert oder erhöht sind.

Wrights Technik ermöglicht somit die drei Komponenten nicht nur in genau gleichen Mengeneinheiten, sondern auch in beliebiger Reihenfolge zusammen wirken zu lassen, und man kann auf diese Art ohne weiteres zeigen, dass das Serum zunächst mit Leukozyten zusammengebracht und

---

vorsichtiges Kippen (nicht Schütteln). Daraufhin werden die Blutkörperchen abzentrifugiert, wobei sich aus der Flüssigkeit am Boden des Röhrchens die Erythrozyten und darüber als ein weisser Schleier die Leukozyten absetzen. Nach äusserst akkuratem Absaugen der Natrium citricum-Lösung wird physiologische Kochsalzlösung bis zur ehemaligen Höhe der Flüssigkeit aufgefüllt, darauf wieder durch Kippen gemischt und wieder zentrifugiert. Auch die Kochsalzlösung wird dann durch Abpipettieren entfernt, bis nur eine Menge zurückbleibt, welche an Volumen demjenigen der abgesetzten Blutkörperchen gleich ist. Schliesslich wird dieser Rückstand mit den Blutkörperchen innig vermischt und bildet die gebrauchsfertige Emulsion. — Ähnlich ist das Verfahren zur Herstellung der Bakterienemulsion; nur werden die Bakterien von der Reinkultur mit der Platinöse abgeimpft und direkt in physiologischer Kochsalzlösung emulgiert. Tuberkelbazillen können auch im abgetöteten Zustande zu einem Brei verrieben und dann in Kochsalzlösung suspendiert werden.

dann wieder von denselben getrennt keine Steigerung der Fresslust gegenüber den zuletzt zugesetzten Bakterien hervorbringt, während die Versuchsanordnung in dem Sinne, dass man zuerst das Serum auf die Bakterien einwirken lässt, dasselbe dann wieder entfernt und die so vorbereiteten Bakterien mit der Blutkörperchenlösung in Zusammenhang bringt, eine deutliche Erhöhung der Phagozytose in die Wege leitet. So lässt sich auch demonstrieren, dass mit der Verdünnung des Serums der phagozytische Index abnimmt.

Folglich ist es klar, dass das Serum nicht, wie Metschnikoff annahm, Stimuline enthält, welche die Leukozyten zur Fresstätigkeit anstacheln, sondern Opsonine, welche die Bakterien zur Phagozytose geeignet machen.

Bedeutung des opsonischen Index für die Pathologie.

Wrigth war nun anfänglich der Meinung gewesen, dass wir in dem opsonischen Index eines Patientenserums einen Gradmesser dafür hätten, ob ein infektiöser Prozess vom Organismus überwunden wird oder nicht; d. h. es sollte das Sinken des Index ein ungünstiges Symptom im Verlaufe der Infektionskrankheit und das Steigen des Index ein Zeichen der Heilung des Prozesses darstellen.

Leider hat sich diese Annahme als falsch erwiesen. Speziell für die Augentuberkulose hat Stock (1) die Inkongruenz zwischen Index und Intensität der Erkrankung einwandsfrei feststellen können und auf anderen Gebieten der klinischen Medizin haben sich die gleichen Beobachtungen ergeben. Wright hat unter dem Drucke dieser Untersuchungsergebnisse denn auch die Theorie völlig aufgegeben; seine Opsoninlehre selbst hat jedoch der Kritik standgehalten und ist ein sehr wichtiges Hilfsmittel zur Erforschung bestimmter Immunitätsvorgänge geworden.

Wir wissen jetzt, dass der normale Körper schon Opsonine in seinem Serum birgt, dass aber durch aktive Immunisierung die Menge dieser Immunkörper beträchtlich gesteigert werden kann. Ferner steht fest, dass diese Immunkörper Verwandtschaft mit den Ambozeptoren haben. Und schliesslich lassen sich an der Hand der Phagozytoseversuche die Bakterien in Gruppen einordnen, je nachdem sie leicht, oder gar nicht der Opsoninwirkung zugänglich sind. Der Typus der ersten Art wird von den Choleravibrionen und Typhusbazillen, der der letzten von den Diphtherie- und Xerosebazillen repräsentiert.

B. Allergie und Anaphylaxie.

In den vorhergehenden Kapiteln haben wir kennen gelernt, dass das Wesen der Immunität darin besteht, dass der Organismus in die Fähigkeit versetzt ist, fremde Moleküle von kolloidaler Beschaffenheit innerhalb

der Blutbahn abzubauen und unschädlich zu machen. Ob diese Eiweissmoleküle frei oder in zelliger Hülle in den Kreislauf gelangen, bedeutet hinsichtlich des Zustandekommens der Immunität keinen prinzipiellen Unterschied, und nur die Möglichkeit der Vermehrung der Bakterien in der Blutbahn und in dem Gewebe lässt die Infektion als solche gefährlicher erscheinen als die Invasion von ungeformten Eiweisskörpern.

Nutzen der Immunisierung.

Reichtum an spezifischen Antikörpern oder die Fähigkeit, bei abermaligem Eintritt des Antigens in den Kreislauf solche sofort zu bilden, müsste also für einen Organismus gleichbedeutend mit einem Schutz gegen die schädlichen Folgen der parenteralen Antigenzufuhr sein; denn der Zerfall des Antigenmoleküls unmittelbar nach seinem Eintritt in die Blutbahn ist doch dasselbe wie seine Vernichtung.

Gefahren der Immunisierung.

Indessen haben die weiteren Beobachtungen bei der zielbewusst fortgesetzten Immunisierung von Tieren ebensowohl, wie die bei Anwendung von Immunseris am Krankenbette gesammelten Erfahrungen gezeigt, dass gerade in dem raschen Abbau des Antigens durch die Antikörper dem Organismus eine neue Gefahr droht: diejenige der Vergiftung durch chemische Produkte, welche bei der parenteralen Verdauung von Eiweiss intermediär frei werden.

Wirkung von Peptonen.

Wir wissen aus der Physiologie der Eiweissverdauung, dass die Zerschlagung der Moleküle der Eiweissnahrung durch die Fermente des Darmkanals nicht sofort zu einfachen und unschädlichen Atomkomplexen führt, sondern erst die Zwischenstufe der peptonartigen Verbindungen hervorbringt, deren ungemein toxische Eigenschaften bekannt sind.

Wenn nun tatsächlich den Antikörpern fermentartige Wirkungen zukommen und ihr Antagonismus gegen die Antigene in einer Verdauung der letzteren zu suchen ist, so wird es uns klar, dass unter gewissen Voraussetzungen mit der Abbautätigkeit der Antikörper Gefahren für den Organismus verbunden sind. Und zwar wird von vornherein die Möglichkeit gegeben sein, dass die bei der Eiweissverdauung frei werdenden Giftstoffe das dem Prozesse benachbarte Gewebe schädigen oder das Allgemeinbefinden des Individuums in Mitleidenschaft ziehen. Wir müssen daher lokale und allgemeine Reaktionen bei dem parenteralen Eiweissabbau in Rechnung ziehen.

Lokale und allgemeine Anaphylaxie.

Allergie und Anaphylaxie.

Diese Giftwirkung besteht in der Tat, und die in den letzten Jahren mehr und mehr beachteten Erscheinungen der Allergie und Anaphylaxie sind auf solche Vorgänge zu beziehen.

Dieselben sind umso wichtiger, als der geschilderte Mechanismus der Giftbildung ganz unabhängig davon ist, ob das Antigen an und für sich toxische Eigenschaften hat oder vom Organismus ohne Störung vertragen wird. Eine jede Eiweissart kann eben, wenn sie bei parenteraler Zufuhr

auf ihren spezifischen Antikörper stösst, giftige Zersetzungsprodukte liefern und aus einer ungiftigen Substanz in eine toxische verwandelt werden.

Gefahren der Anaphylaxie bei Toxinen, Bakterien, Eiweisskörpern.

Merkwürdigerweise liegt diese Gefahr sogar bei den harmlosen Antigenen, wie fremdartigem Serumeiweiss, viel näher als bei den eigentlichen antigen wirkenden Giftstoffen, den Toxinen, und bei den Bakterien; denn das Freiwerden der giftigen Zwischenprodukte bei dem Abbau ist eben daran gebunden, dass das Antigen die Qualitäten eines Eiweisskörpers besitzt. Die Toxine sind aber, wie wir schon gehört haben, nur Derivate von Eiweiss und geben die Reaktionen des Eiweisses nicht mehr, während in den Bakterien so wenig Eiweiss enthalten ist, dass der Abbau derselben nur unter besonderen Verhältnissen und in besonders empfindlichen Organen die Giftstoffe in genügender Menge produziert.

Da die Träger der zu Heilzwecken verwendeten Antikörper Tiersera (meist Pferdeserum) sind, ist diese Erkenntnis für den Kliniker von der grössten Bedeutung. Er muss bei jeder passiven Serumtherapie die Möglichkeit anaphylaktischer Vorgänge in Rechnung ziehen (siehe auch S. 109).

Mit der Einführung von artfremdem Serumeiweiss in den Kreislauf des Patienten ist ja die Notwendigkeit verbunden, dass der Organismus gegen dasselbe Antikörper bildet, und so erfolgt als ungewollte Nebenwirkung der Serumtherapie eine aktive Immunisierung gegen das im Heilserum enthaltene Eiweiss. Kommt es nun zu einer solchen nach Ablauf von ungefähr 10—14 Tagen, so ist die Gefahr vorhanden, dass eine abermalige Gabe desselben Serums einen rapiden Abbau der Serumeiweisskörper durch die Antikörper hervorruft und die giftigen Zwischenprodukte in grosser Masse frei werden.

In gleicher Weise ist die Möglichkeit einer Giftbildung vorhanden, wenn man über eine längere Zeit zum Zwecke der Anregung der Antikörperbildung aktiv immunisiert. Ein jeder Arzt, welcher aktive oder passive Immunisierung bei den Patienten vornimmt, muss somit über den Symptomenkomplex der Anaphylaxie unterrichtet sein.

Er muss aber ebenso auch darüber Bescheid wissen, dass grössere Gaben eines Heilserums an und für sich schon durch die Zuführung gewaltiger Mengen von antigen wirkendem artfremden Eiweiss von eigentümlichen Krankheitserscheinungen begleitet sein können, welche man letzten Endes nicht gut anders erklären kann, als dass sich unter dem Einflusse dieser Eiweisskörper allmählich Antistoffe im Organismus des Patienten bilden und der Abbau der Antigene dann giftige Produkte liefert.

Serumkrankheit.

Der erste, welcher solche Symptome an Patienten beobachtete und richtig erkannte, war v. Pirquet, und die weitere Beschäftigung mit den hier zutage tretenden Problemen führte zur Aufstellung eines besonderen Krankheitsbegriffs, der Serumkrankheit. Da diese wiederum indirekt

der Anlass wurde, dass die Lehre von der Allergie eine feste Begründung gewann, sei sie an dieser Stelle eingehender geschildert.

v. Pirquet (2) hatte gemeinsam mit seinem Mitarbeiter Schick Gelegenheit bei einer Scharlachepidemie einer Anzahl von Kindern zum Zwecke der passiven Immunisierung grössere Mengen Pferdeserum (Mosers Scharlachserum) zu injizieren und beobachtete dabei, dass nach Ablauf einer gewissen Zeit sich bei einigen Patienten eine charakteristische Reaktion einstellte, welche er an einem besonders ausgesprochenen Falle wie folgt schildert.

Der Knabe Egon E. erhielt am 8. XII. 1902 eine Injektion von 200 ccm Mosersches Scharlachserum. Am Abend des 7. Tages trat eine Schwellung der regionären Lymphdrüsen, Fieber bis 40,5 und die Bildung von Ödemen und Exanthemen ein. Die letzteren zeigten sich anfangs als Urticaria, später trugen sie den Charakter der Erythema multiforme.

Nach einiger Zeit verschwanden die Merkmale und die Temperatur wie die Beschaffenheit der Haut etc. kehrten zur Norm zurück.

Indessen offenbarte sich im Anschluss an diese Serumkrankheit, dass eine Umstimmung des Organismus in der Art Platz gegriffen hatte, dass nunmehr der Knabe gegen Dosen Pferdeserum überempfindlich geworden war, welche für gewöhnlich gar keine oder eine kaum merkbare Reaktion hervorrufen.

Am 15. November 1902 (also annähernd 5 Wochen nach der ersten Injektion) musste aus prophylaktischen Gründen 15 Kindern der Station, darunter auch Egon E., eine Einspritzung von 1 ccm Diphtherieheilserum gemacht worden, welches bekanntlich auch vom Pferde gewonnen wird. Die anderen Kinder vertrugen dieses Quantum ohne besondere Störung; nur der mit Pferdeserum schon vorbehandelte Knabe bekam allarmierende Erscheinungen.

Bereits nach 8 Stunden schwoll bei ihm unter Temperaturanstieg die Haut des Unterarms an, an welchem die Diphtherieseruminjektion vollzogen war. Am nächsten Vormittag fand sich eine diffus rote, pralle Schwellung bis zur Mitte des Oberarms. Nachmittags brach ein allgemeines Exanthem urticariellen Charakters aus. Das Fieber ging erst nach 36 Stunden herunter und nur ganz allmählich nahm auch die Schwellung des Armes ab.

Aus dieser Krankengeschichte sehen wir also, dass Egon E. zweimal eine ganz typische Reaktion auf die parenterale Zufuhr des Pferdeserums durchmachte; nur mit dem Unterschiede, dass zum Zustandekommen der ersten recht grosse Mengen des Serums gehörten und die Symptome sich nach einer anfänglichen Latenzperiode (nicht eher als am 7. Tage) einstellten, während das zweite Mal schon eine Einspritzung von 1 ccm genügte und die krankhaften Prozesse bereits nach 8 Stunden und zwar ungemein heftig einsetzten.

v. Pirquets Allergie.

Diese Änderung in der Reaktionsfähigkeit des Organismus nennt v. Pirquet Allergie (ἄλλη ἔργεια, andere Betätigung). Und zwar ergibt die Analyse der Symptome, dass die Allergie sich in dreifacher Weise äussert.

Zeitliche Allergie.

Zunächst kennen wir eine zeitliche Allergie; denn die Krankheitserscheinungen brauchen nach der ersten Serumgabe zu ihrer Entwicklung Zeit (in der Regel 7—12 Tage), nach der zweiten jedoch nur Stunden (sofortige Reaktion) oder doch nur einige Tage (beschleunigte Reaktion). Dann kommt eine quantitative Allergie insofern in Frage, als schon 1 ccm zur Herbeiführung der Reaktion im beschriebenen Falle genügte, während die übrigen Kinder entweder gar nicht oder nur ganz unwesentlich auf die geringe Dosis reagierten. Schliesslich ist aber auch eine qualitative Allergie zu verzeichnen; denn die erste Injektion verursachte zwar eine Störung des Allgemeinbefindens und das Auftreten eines universellen, von Ödemen begleiteten Exanthems, nicht aber, wie die zweite, ein starkes Anschwellen und eine entzündliche Rötung des Arms an der Injektionsstelle. Es zeichnet sich die Serumkrankheit somit eigentlich nur durch allgemeine Schädigungen aus, die auf Allergie beruhende jedoch durch allgemeine und lokale Veränderungen.

Quantitative Allergie.

Qualitative Allergie.

Serumkrankheit und Allergie.

Wie bekannt beruht auf demselben Phänomen die v. Pirquetsche Kutanreaktion auf Tuberkulose, welche ein vorzügliches Mittel zu der Feststellung ist, ob ein Organismus schon einmal tuberkulös infiziert war. In gleicher Weise ist die neuerdings in Aufnahme gekommene Luetinreaktion Noguchis nichts anderes als ein Ausdruck der Allergie. Nur beschränkt sich bei beiden Methoden, welche wir in den Kapiteln über Tuberkulose- und Syphilisdiagnostik noch näher kennen lernen werden, die Berührung des Organismus mit dem Antigen auf das zirkumskripte Gebiet der künstlich gesetzten Hautwunde und bleibt demgemäss die Allgemeinreaktion aus. Schliesslich gehört auch die Ophthalmoreaktion Calmettes auf Tuberkulose hierher, bei welcher das als Antigen verwandte Tuberkulin eben nicht auf der Oberfläche des Körpers bleibt, sondern durch die durchlässige Conjunctiva eine Wenigkeit in das Körperinnere eindringt.

v. Pirquetsche Kutanreaktion.

Noguchis Luetinreaktion.

Calmettes Ophthalmoreaktion.

In allen diesen Offenbarungen der Allergie bleibt es aber unbedingte Voraussetzung, dass der Organismus durch die Infektion mit Tuberkulose oder Lues die Fähigkeit erworben hat, das Antigen sofort abzubauen, so dass die Abbaugifte frei werden und lokal entzündungserregend wirken.

Es kommt eben an Ort und Stelle zu einem Zusammenstoss zwischen Antigen und spezifischem Antikörper, zu schnellen chemischen Veränderungen des Antigens und damit zum Entstehen der toxischen Zwischenprodukte der Eiweissverdauung.

Da aber Antigen und Antikörper streng spezifisch aufeinander eingestellt sind, so liegt es auf der Hand, dass man ein bekanntes Antigen (Tuberkulin, luetischen Extrakt) benutzen kann, um festzustellen, ob ein

Organismus den zugehörigen Antikörper beherbergt oder nicht. Fällt die Probe negativ aus, so hat der Organismus entweder niemals eine Infektion mit Tuberkulose und Lues durchgemacht oder die Antikörperproduktion im Gefolge dieser Infektionen ist noch nicht eingetreten oder bereits wieder erloschen. Zeigt sich die lokale Reaktion, so wissen wir, dass Antikörper anwesend sind, und dürfen dann weiter schliessen, dass der Patient die entsprechende Infektion durchgemacht hat.

Nun hat allerdings die Erklärung der Allergie auf Grund einer Zersetzung des Antigens durch die im Körper befindlichen Antistoffe eine Schwierigkeit, welche wir nicht ausser acht lassen dürfen: der Grad der Allergie geht nicht parallel mit dem Gehalt des Serums an Antikörpern.

Indessen dürfen wir hierbei zweierlei nicht vergessen. Einmal sind unsere Methoden, Antikörper im Serum nachzuweisen, doch noch recht grobe und unvollkommene, und zweitens ist auch die Vorstellung möglich, dass in solchen Fällen die Antikörper noch gar nicht in den Blutkreislauf abgestossen sind. Die Antikörper können ja noch als „Rezeptoren“ an den Zellen „sessil“ sein oder mit anderen Worten, die Zellen können durch ihre Bekanntschaft mit dem Antigen gewissermassen gelernt haben, bei nochmaliger Berührung mit demselben sofort Antikörper zu produzieren. Wir kommen mit diesem Gedankengang zu dem Problem der sogenannten histiogenen Allergie, das noch nicht genügend geklärt ist.

Sessile Antikörper.

Histiogene Allergie.

v. Pirquet ist also auf Grund klinischer Erfahrungen dazu gelangt, in der Allergie eine Umstimmung des Organismus zu erblicken, die auf der Entstehung von Antikörpern beruht.

Um dieselbe Zeit (ungefähr 1903) bereitete sich aber auch unter den Forschern, welche lediglich Laboratoriumsversuche vornahmen, ein Umschwung in der Beurteilung der Vorgänge der Immunisierung vor; und zwar wurden die Autoren durch die zahlreichen Misserfolge dazu geführt, welche bei der beabsichtigten Immunisierung von Tieren unterliefen.

Anaphylaxie.

So wurde denn dasselbe Problem, welches wir als Allergie in der menschlichen Pathologie kennen lernten, gleichzeitig von einer ganz anderen Seite und mit anderen Zielen und Mitteln studiert. Das Ergebnis war die Lehre von der Anaphylaxie, welche sich mit der Allergie im wesentlichen deckt und eigentlich nur dadurch von ihr unterscheidet, dass die Methoden mehr für den Tierversuch zugeschnitten sind. Da aber das Experiment in ganz anderem Masse die Verfolgung der mit dem parenteralen Eiweissabbau zusammenhängenden Phänomene gestattet, als dies am Krankenbette möglich ist, wurden die Ergebnisse der Laboratoriumsversuche auch für die praktische Medizin bedeutungsvoll. Man erkannte bald, dass diesen Vorgängen eine ungemeine Wichtigkeit für die wissenschaftliche Erforschung pathologischer Zustände innewohnt, und so wurde vom

Beziehungen der Anaphylaxie zur Allergie.

Laboratorium aus die Klinik einer ganzen Reihe von Erkrankungen in ungeahnter Weise befruchtet.

Gerade die Ophthalmologie, die das Überspringen von Krankheiten von einem Organ auf das gleich gebaute andere oft genug zu erklären hat, ist neuerdings durch die Anaphylaxieforschung auf neue Wege gewiesen worden, und es lässt sich heute gar nicht absehen, welche Erfolge unsere Wissenschaft speziell diesem Zweige der Immunitätsforschung noch zu verdanken haben wird.

In dem Abschnitte von der Anwendung der Anaphylaxielehre auf die Augenheilkunde (S. 107) werden wir hierüber Näheres hören.

Vorläufig müssen wir noch auf die Probleme der Anaphylaxie im allgemeinen eingehen. Es ist dabei nicht uninteressant, zu verfolgen, wie sich die Auffassungen der Immunitätsforscher allmählich zu der Anschauung entwickelt haben, welche wir heute als gültig anerkennen.

Richets Experimente.

Richet (3) war der erste, dem ein Missverhältnis zwischen dem von der Immunität zu erwartenden Schutz und den in Wirklichkeit sich zeigenden Änderungen der Reaktionsfähigkeit immunisierter Tiere auffiel.

Er beobachtete bei Studien über die Wirkung des Aalserums und gewisser aus Seerosen gewonnener Giftstoffe, dass Hunde, welche für gewöhnlich 0,1 ccm des Toxins pro Kilogramm Körpergewicht vertragen, bei einer ungefähr 3 Wochen später erfolgender abermaligen Einspritzung des Antigens unter schwersten Vergiftungserscheinungen eingingen, obgleich die gewählte zweite Giftdosis an und für sich keineswegs tödlich war. Der Exitus erfolgte unter den Anzeichen schwerster Dyspnoe, Diarrhoe und Erbrechen. Wartete er aber mit der zweiten Injektion nur wenige Tage und nicht 3 Wochen, dann vertrugen die Tiere die gleiche Dosis ohne jede Störung.

Ungemein merkwürdig war auch, dass andere Hunde bei Vollzug einer Einspritzung 3 Wochen nach der ersten zwar einen Vergiftungsshok darboten, aber schnell genasen, obgleich die zur zweiten Injektion gewählte Dosis eine eigentlich letale war.

Hieraus schloss Richet, dass bei der Immunisierung gegen diese Antigene zwei Komponenten eine Rolle spielen, von denen die eine die Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Gift erhöht, die andere herabsetzt (prophylaktische und anaphylaktische Wirkung).

Das Arthussche Phänomen.

Bald darauf konnte Arthus (4) die Erfahrungen Richets dahin berichtigen, dass die bei der zweiten Injektion unter Umständen zutage tretende Giftwirkung des Antigens gar nicht daran gebunden ist, dass das Material primär toxisch wirkt. Vielmehr können auch völlig ungiftige Eiweisskörper, wie z. B. das Serumeiweiss des Pferdes, bei der zweiten Einspritzung den Tod des Versuchstieres herbeiführen, sofern nur ein

Intervall von annähernd 3 Wochen nach der ersten Einspritzung verstrichen ist. Arthus stellte ferner fest, dass sich die giftige Eigenschaft des Antigens nach der zweiten Injektion bei den Kaninchen sowohl lokal durch Ulzerationen und gangränöse Prozesse an der Stichstelle als auch allgemein durch den Eintritt von Dyspnoe und Krämpfen äussern kann (lokale und allgemeine Anaphylaxie). Lokale und allgemeine Anaphylaxie.

Er erkannte auch, dass die Antikörper die Ursache der Umwandlung des Antigens in eine Substanz mit giftigen Qualitäten sein müssten, eine Annahme, welche Nicolle (5) dadurch stützen konnte, dass es ihm gelang, durch Übertragung des Serums anaphylaktischer Tiere auf gesunde den Zustand der Anaphylaxie mit zu überimpfen. Solche Tiere erlagen der erneuten Antigenzufuhr genau so, wie die aktiv vorbehandelten, und zwar, ohne dass ein Intervall von Wochen zwischen Serumübertragung und Injektion des Giftes nötig war. (Passive Anaphylaxie.) Passive Anaphylaxie.

Im weiteren Verlaufe der Anaphylaxiestudien stellte sich dann heraus, dass Meerschweinchen sich weitaus am besten zu den Versuchen eignen; sie sind für die Anaphylaxie am meisten empfänglich und geben die sichersten Resultate. Auch ist es nicht gleichgültig, ob man junge oder ausgewachsene Tiere wählt, weil die jungen vielfach versagen.

So wissen wir denn heute, dass schon ganz ungemein niedrige[1]) Mengen Eiweiss genügen, um bei parenteraler Einverleibung (subkutan, intraperitoneal, intravenös) Meerschweinchen gegen dasselbe Eiweiss überempfindlich zu machen (zu „sensibilisieren) und dass die zweite Einspritzung des Antigens (die „Reinjektion“ oder „Probe“) mit einem Eiweiss derselben Art geschehen muss. Andernfalls bleibt der Symptomenkomplex der anaphylaktischen Vergiftung aus. Auch hier tritt also die Spezifität der Antigene und Antikörper vollständig klar zutage. Sensibilisierung. Reinjektion.

Was nun die zur Reinjektion nötigen Antigenmenge anlangt, so wissen wir nur soviel, dass ihr Minimum das 200 bis 2000fache Quantum der zur Sensibilisierung erforderlichen Minimalmenge beträgt und dass auch diese Menge erst wirksam wird, wenn sie intravenös oder intrazerebral auf einmal zur Resorption kommt. Die subkutane oder intraperitoneale Methode der Reinjektion bedingt ein zu langsames Übertreten Methoden der Reinjektion.

[1]) Die niedrigste sensibilisierende Dosis ist für Meerschweinchen als 0,000 000 05 g trockenes Serumglobulin berechnet worden. Für die einzelnen Antigenarten und -Lösungen kommt es nur darauf an, dass ihr absoluter Eiweissgehalt dieser Menge gleichkommt. Speziell für Untersuchungen mit Bakterien ergibt sich aus dieser Notwendigkeit eine nicht zu beseitigende Unannehmlichkeit, weil der geringe Eiweissgehalt der Bakterien dazu zwingt grosse Mengen Bakterien zu verwenden, diese letzteren aber wegen der Giftigkeit der Bakterienproteine an und für sich schon Entzündungen hervorrufen und namentlich bei der Reinjektion das Kriterium des anaphylaktischen Shoks trüben.

des Antigens in den Kreislauf, als dass die Auslösung des anaphylaktischen Shoks bei so kleinen Antigenmengen gelänge. Grössere Quantitäten eignen sich allerdings auch zur Vornahme der Reinjektion unter die Haut oder in die Bauchhöhle, und zwar mit Sicherheit.

Dagegen liegt in der sogenannten intrakardialen Reinjektion die Gefahr, dass durch die Einspritzung direkt ins Herz ein Shok zustandekommt, der mit der Anaphylaxie als solcher gar nichts zu tun hat. Mag daher auch bei exakt ausgeführter Technik die intrakardiale Probe das Arbeiten mit sehr kleinen Mengen Antigen ermöglichen, so wird doch durch das Phänomen der Herzläsion unter Umständen die Sicherheit der Resultate beeinträchtigt, und es erklären sich bei Experimenten über dieselben Fragen oft die abweichenden Resultate durch die Verschiedenheit der Methoden der Reinjektion[1]).

Was nun den Symptomenkomplex der Anaphylaxie anbelangt, wie er bei Vornahme einer Reinjektion des Antigens und positivem Ausfall des Versuchs zu verzeichnen ist, so müssen wir zwischen lokalen und allgemeinen Erscheinungen unterscheiden.

Allgemeine anaphylaktische Erscheinungen.

Die allgemeinen krankhaften Veränderungen bieten das Bild einer schweren Intoxikation dar. Sie setzen kurz nach der zweiten Injektion ein und verlaufen je nach der Tierart und der Schwere des Shoks verschieden. Bei dem bevorzugten Laboratoriumstier, dem Meerschweinchen, kommt es zu Erstickungskrämpfen. Die Tiere werden unruhig, bekommen gesträubtes Fell und zeigen Symptome schwerster Atemnot, indem sie sich bemühen, Luft in die Lungen zu ziehen und trotz tiefer Inspirationen dies nicht erreichen. So geht der Zustand unter ausgesprochenen Krämpfen in den Tod über und die Sektion ergibt dann eine hochgradige Lungenblähung. Nach Eröffnung der Thorax kollabiert die Lunge nicht, sondern verbleibt prall gespannt, so dass es den Eindruck erweckt, als wenn eine Verlegung der Ausführungsgänge die Luft in der geblähten Lunge zurückhält. Vielleicht spielen hier krampfhafte Kontrakturen der Bronchiolenmuskulatur eine Rolle. Hierfür spricht wenigstens die Möglichkeit den anaphylaktischen Shok durch Narkotica zu unterdrücken.

Der anaphylaktische Shok.

Sektionsergebnis eines an Anaphylaxie verendeten Meerschweinchens.

Temperatursturz.

Das wichtigste Kriterium der allgemeinen Anaphylaxie bildet heute aber der nie fehlende Temperatursturz (Pfeiffer), und damit ist ein untrügliches Zeichen in die Anaphylaxieforschung eingeführt worden, das

[1]) So ist z. B. Römer und sein Mitarbeiter Gebb in der Frage nach der Bildung von Antikörpern gegen körpereigenes Linsenciweiss zu ganz differenten Schlüssen, im Gegensatz zu Krusius gekommen. Römer und Gebb verwandten als Kriterium die intraperitoneale Reinjektion, Krusius die intrakardiale.

dann vor allem wertvoll wird, wenn die Tiere dem Shok nicht erliegen sondern sich wieder erholen. Dieses Kennzeichen ist nämlich so fein, dass es bei positivem Ausfalle der Wirkung der Reinjektion noch nachzuweisen ist, wenn das Tier im übrigen einen ganz gesunden Habitus bewahrt.

Fast unmittelbar nach geschehener Reinjektion fängt die Temperaturkurve an sich zu senken und erreicht am Ende der ersten Stunde meist ihren Tiefstand, der mehrere ganze Grade niedriger sein kann, als die normale Temperatur. Nach 4 bis 5 Stunden kehrt die gewöhnliche Temperaturhöhe zurück, wenn das Tier nicht dem Shok unterliegt.

Komplementschwund.

Gleichzeitig tritt eine in vielen Fällen wenigstens zu konstatierende Verarmung des Serums an Komplement ein, was wohl damit in Zusammenhang steht, dass bei der Verankerung der Antigenmoleküle mit den spezifischen Antikörpern Komplement gebunden wird.

Bei Hunden kommt es oft zu Entleerung dünnflüssiger blutiger Stühle infolge einer Enteritis anaphylactica.

Lokale anaphylaktische Veränderungen

Sind die im Gefolge der Reinjektion eintretenden allgemeinen Krankheitssymptome schon klinisch von der grössten Bedeutung, so verdienen die lokalen Veränderungen fast noch mehr unsere Beachtung. Sie verlaufen durchweg unter dem Zeichen der typischen Entzündung mit nachfolgender Degeneration. Eventuell ist auch die Nekrose das Primäre und die Entzündung das Sekundäre. Der Ort derselben ist davon abhängig, wo man das Antigen mit den Antikörpern in dem sensibilisierten Organismus zusammentreffen lässt, und daher teilweise in das Belieben des Experimentators gestellt. Demgemäss ändert sich auch das Bild nach der Beschaffenheit des Organs, das man zur Reinjektion auswählt.

Auf der äusseren Haut kommt es zu Rötungen und Schwellungen, in schweren Fällen auch zu nekrotisierenden Geschwüren, in der Cornea zu Veränderungen, welche mit der Kreatitis parenchymatosa eine nicht zu verkennende Ähnlichkeit haben, selten auch zu Geschwürsbildungen, und im Uvealtraktus sind Entzündungen beobachtet worden, welche der sympathischen Ophthalmie in gewisser Hinsicht gleichen.

Schon diese kurzen Andeutungen werden genügen, um zu zeigen, wie gerade die Augenheilkunde von der Anaphylaxieforschung Anregung empfangen hat. In dem Kapitel über die Anwendung der Lehren der Anaphylaxie auf Augenkrankheiten werden wir hierüber noch Einzelheiten hören.

Theorie der Anaphylaxie.

Wenn wir nun die Symptome der anaphylaktischen Prozesse überblicken, so drängt sich uns unwillkürlich die Überzeugung auf, dass hier eine giftige Substanz die Hauptrolle spielt, welche lokal entzündungs-

erregend wirkt und das Allgemeinbefinden erheblich zu stören, ja den Tod herbeizuführen vermag.

Ähnlichkeit mit Peptonvergiftung.

In der Tat lässt sich auch eine Parallele zu der toxischen Eigenschaft des Peptons nicht verkennen, und Biedl und Kraus(6) konnten durch Tierexperimente den Beweis führen, dass die parenterale Einverleibung von Pepton „Witte" täuschend ähnliche Bilder liefert. Bedenkt man, dass bei enteraler Eiweissverdauung Peptone frei werden, so wird es recht wahrscheinlich, dass auch bei der parenteralen Verdauung von Eiweissstoffen peptonartige Körper entstehen und giftig wirken. Nach Biedl und Kraus ist daher die anaphylaktische Intoxikation mit der Peptonvergiftung physiologisch identisch.

Der Gedanke lässt sich sogar noch nach einer anderen Richtung hin weiter verfolgen. Gesetzt den Fall, dass bei der Einwirkung der Antikörper auf das Eiweiss ein peptonartiger Giftstoff als intermediäres Produkt des Eiweisszerfalls frei wird, so muss das Experiment in dem Reagenzglase ebenfalls ein toxisches, dem Anaphylaxiegift gleiches Erzeugnis liefern, wenn man eine Antigenlösung mit einer Flüssigkeit zusammenbringt, welche die spezifischen Antikörper enthält.

Bei diesen Versuchen hat sich nun mit Sicherheit ergeben, dass eine solche Gifterzeugung gelingt, sobald Antikörper von der Bauart der Ambozeptoren zur Verwendung gelangen und genügend Komplement vorhanden ist. Damit wissen wir, dass die Antikörper der ersten Ordnung, die Antitoxine, ebensowenig wie die Präzipitine und Agglutinine als Vertreter der zweiten Ordnung bei der Herbeiführung der Anaphylaxie in Frage kommen können, und gewinnen so über die Art des Eiweissabbaus ein anschauliches Bild. Wir erinnern uns gleichzeitig, dass die Antikörper der dritten Ordnung nur dazu dienen als Ambozeptoren das Komplement des Serums an den Eiweisskörpern zu verankern und dass die eigentliche fermentative Wirkung in dem Komplement zu suchen ist.

Komplementwirkung auf das Antigen.

Somit stellt sich die Entstehung des anaphylaktischen Giftes als eine Folge der Einwirkung des Komplementes auf das Antigen dar, und, da im gesunden Tiere das Serum stets Komplement beherbergt, wird es uns klar, dass jede parenterale Zufuhr eines Eiweiss-Antigens, also auch diejenige durch die erste Injektion, die Eiweissmoleküle mit den ihnen feindlichen Fermenten, den Komplementen, in Berührung bringt. Nur können diese letzteren dem Eiweiss solange nichts anhaben, als der Organismus nicht Ambozeptoren gegen das Antigen gebildet hat, welche dem Komplement als Brücke dienen. Sobald die Bildung der Ambozeptoren in die Wege geleitet ist, beginnt auch die abbauende Tätigkeit des Komplementes, der Zerfall der Antigenmoleküle und damit das Freiwerden des anaphylaktischen Giftes.

Wir sehen dies deutlich an der Serumkrankheit, die erst nach 8 bis 10 Tagen ihre Symptome in die Erscheinung treten lässt; denn die injizierte Antigenmenge kann nicht eher wirken, als bis die sich bildenden Ambozeptoren das Komplement auf die Antigenmoleküle überleiten und die peptonartigen Zwischenkörper der Eiweissverdauung in Freiheit setzen. Ist ein Organismus aber „sensibilisiert", d. h. bereits im Besitze der spezifischen Antikörper, dann tritt der Abbau der Antigenmoleküle durch die Verankerung des Komplementes an denselben sofort ein, und der Folgezustand ist der Symptomenkomplex der Anaphylaxie.

Friedbergers Anaphylatoxin.

Das Problem, giftige Zwischensubstanzen durch die Einwirkung von spezifischen Antikörpern auf ihre Antigene in vitro herzustellen, ist vor allem von Friedberger und seinen Schülern in zahlreichen Arbeiten studiert worden. Diese kommen zu dem Schlusse, dass, gleichgültig, welcher Art das Antigen ist, bei den Digestionsversuchen im Reagenzglase die zugehörigen Antikörper mit Komplement stets ein und dasselbe Gift aus dem Antigen abspalten, das sogenannte Anaphylatoxin (Friedberger).

Von anderer Seite ist diese Auslegung der Versuche nicht unwidersprochen geblieben und unter anderem eingeworfen worden, dass das Friedbergersche Anaphylatoxin auch entsteht, wenn das Antigen mit einem Serum versetzt wird, welches die dem Antigen zukommenden spezifischen Antikörper nicht enthält. Würde dies zutreffen — und die Kontroverse hierüber ist noch nicht beendet —, so würde allerdings dem Friedbergerschen Anaphylatoxin nur die Rolle eines Zersetzungsproduktes von Eiweiss zukommen, nicht aber die Qualität eines Giftes zuerkannt werden dürfen, welches ausschliesslich bei Einwirkung von Komplement und Ambozeptor auf das Antigen frei wird; und nur um ein solches kann es sich doch bei der streng spezifischen Natur der Anaphylaxievergiftung handeln.

Anaphylatoxin und anaphylaktisches Gift.

In die neuere Literatur über das bei der Anaphylaxie wirksame Gift ist nun dadurch eine gewisse Verwirrung hineingetragen worden, dass die Ausdrücke Anaphylatoxin und anaphylaktisches Gift nebeneinander und füreinander gebraucht worden sind und man ohne ausdrückliche Bezeichnung Anaphylatoxin Friedberger nie genau weiss, was der betreffende Autor jeweils mit Anaphylatoxin meint. Dieser sehr unangenehme Mangel an Präzision der Ausdrucksweise hat erst jüngst zu einer Kontroverse zwischen Rados und Zade gelegentlich der Erörterung der Wirkungen von Hornhautextrakten Anlass gegeben.

Methodik der Anaphylaxieforschung.

Es erübrigt nur noch kurz darauf einzugehen, welche Methodik uns bei dem Arbeiten auf dem Gebiete der Anaphylaxie zu Gebote steht. Die hier gestellten Aufgaben sind verschiedenartige.

Zunächst kann es darauf ankommen zu eruieren, ob ein Antigen mit einem fraglichen Stoff identisch ist. Dann sensibilisiert man Meerschweinchen mit dem Material und bewirkt nach 3 Wochen die Reinjektion mit dem bekannten Antigen. Setzt ein anaphylaktischer Shok ein, so war das Material mit dem Antigen identisch.

Der genannte Arbeitsmodus ist namentlich zur Klärung der Frage nach der Stellung des Linseneiweisses in den verschiedenen Tierklassen und zur Prüfung darauf herangezogen worden, ob Linseneiweiss im eigenen Körper Antigen hervorruft (bei parenteraler Einverleibung den zugehörigen Organismus gegen Linseneiweiss sensibilisiert). (Krusius, Römer und Gebb[1]).

In zweiter Linie und nicht weniger wichtig sind die Experimente, welche darauf abzielen festzustellen, ob durch Zerfall des Gewebseiweisses bestimmter Organe und Organteile eine Sensibilisierung des Organismus gegen diese spezielle Eiweissart möglich ist und ob die so entstehenden Antikörper das gleiche Gewebseiweiss an anderen Körperstellen oder identischen Organen anzugreifen und spontan oder nach Herbeiführung irgend einer Störung abzubauen vermögen. Versuche der Art sind vor allem in dem Hinblick auf die parenchymatöse Keratitis und sympathische Ophthalmie ausgeführt worden. (Siehe Seite 112).

Antianaphylaxie.

[1]) Zur Identifizierung von Eiweissarten kann man auch die sogenannte Antianaphylaxie sich dienstbar machen. Man kann nämlich die Antikörper in einem sensibilisierten Organismus dadurch absättigen, dass man eine so geringe Menge des fraglichen Stoffes bei der Reinjektion verwendet, dass das Tier an dem frei werdenden anaphylaktischen Gift nicht eingeht und keine deutlichen anaphylaktischen Symptome bekommt. Lässt man dann kurze Zeit darauf eine dritte Einspritzung und zwar nunmehr von dem Antigen folgen, mit dem das Meerschweinchen sensibilisiert war, so bleibt der eigentlich zu erwartende anaphylaktische Shok aus; denn die Antikörper sind schon verbraucht. Das Tier ist, weil das fragliche Material mit dem Antigen identisch war, antianaphylaktisch gemacht worden.

II. Teil.

Die Anwendung der Lehren der Immunitätswissenschaft auf die speziellen Verhältnisse des Auges.

A. Der Gehalt des Auges an antigen wirkendem Eiweiss.

Im serologischen Sprachgebrauch versteht man unter Antigenen fremdartige kolloidale Moleküle, welche in den Blutstrom gelangt als Fremdkörper empfunden werden und nur mit Hilfe besonderer fermentativer Stoffe, der sogenannten Antikörper, soweit abgebaut werden können, dass ihre Ausscheidung aus dem Organismus ermöglicht wird.

Man kann somit nicht von einem jeden Eiweissstoff von vornherein sagen, dass er ein Antigen darstellt, sondern muss stets in Betracht ziehen, welcher Organismus als Invasionsobjekt für das betreffende Eiweiss gemeint ist. Auch muss ausdrücklich vorausgesetzt werden, dass die Einfuhr des Eiweisses nicht von dem Darmkanal aus erfolgt; denn die Passage durch die Darmwand entkleidet die Moleküle ihrer antigen wirkenden Eigenschaft, weil sie nur in einem von den Darmfermenten entsprechend veränderten Zustand vom Verdauungstraktus aus in das eigentliche Körperinnere übertreten.

Der Begriff des Antigens ist also stets ein relativer. Hierfür sprechen folgende Beispiele.

Das Serumeiweiss des Pferdes wird niemals zum Antigen, wenn es in die Vene eines Pferdes eingespritzt wird. Es ist dem Organismus eben nicht „artfremd", sondern „artspezifisch" und infolgedessen wird das Molekül des Pferdeserumeiweisses innerhalb des Blutgefässsystems

Artspezifität.

eines anderen Pferdes nicht als „artfremd" empfunden und vermag im Stoffhaushalt des Pferdeorganismus ohne weiteres Verwendung zu finden. Besondere Vorrichtungen, welche auf den Abbau des eingeführten Moleküls hinzielen, sind nicht notwendig.

Ebensowenig wird ein Kaninchenorganismus gezwungen, dergleichen „Antistoffe" gegen Pferdeeiweiss zu schaffen, wenn man dasselbe dem Kaninchen per os einverleibt. In einem solchen Falle übernehmen die Darmfermente die geeignete Verarbeitung des fremden Moleküls oder es erfolgt die Wiederausscheidung desselben durch den Darm in unverändertem Zustande.

Dagegen wird das Pferdeeiweiss sofort zum Antigen, wenn man das Material mit einer Pravaz-Spritze unter die Haut, in eine Vene, ins Peritoneum oder in die Vorderkammer eines Kaninchens bringt. Dann befindet sich das fremde Eiweiss in einem Gewebe oder in einer Körperhöhle, welche der Mittel zum Abbau der Moleküle vollständig entbehrt, und es muss demgemäss das eingeführte „Antigen" solange im Körperinneren unzersetzt verweilen, bis der Organismus besondere „Antikörper" gegen dasselbe neugebildet hat. Erst dann beginnt der Abbau des Fremdstoffes, seine Überführung in nieder organisierte chemische Stoffe, und damit tritt schliesslich die Möglichkeit ein, dass das Antigen aus dem Organismus verschwindet.

Wir sehen also, dass die Artspezifität und der Modus der Invasion für den Charakter eines Eiweissstoffes als Antigen durchaus massgebend ist.

Was von dem Serumeiweiss als dem Typus des Körpereiweisses bezüglich seiner Artspezifität gilt, lässt sich jedoch nicht immer auf alle Eiweissstoffe übertragen, welche ein Organismus an den verschiedenen Stellen beherbergt. Einige Körperorgane sind dank ihrer besonderen Funktion im Besitze von Eiweissmolekülen, welche sich erheblich von dem Serumeiweiss unterscheiden, und diese Differenz prägt sich auch in dem biologischen Verhalten dieser Eiweissarten aus.

Biologische Stellung des Linseneiweisses.

Uhlenhuth (7) konnte unter anderem die Sonderstellung des Linseneiweisses beweisen, indem er zeigte, dass Linseneiweissextrakt in die Blutbahn eines Tieres eingespritzt auch dann als Fremdkörper empfunden wird und Antikörperbildung auslöst, wenn derselbe aus Linsen derselben Tiergattung bereitet ist. Linseneiweiss ist also Antigen für die eigene Tierart.

Organspezifität.

Ferner liess sich feststellen, dass der Verlust der Artspezifität des Linseneiweisses die Erwerbung einer anderen Spezifität, der sogenannten Organspezifität in sich schliesst; denn die weiteren Experimente ergaben, dass das Linseneiweiss innerhalb der ganzen Tierreihe (mit einigen

Schwankungen) sich biologisch gleichsteht. Während nämlich die parenterale Zuführung von Serumeiweiss stets nur Antikörper hervorruft, welche auf das Eiweiss einer einzigen Tiergattung spezifisch eingestellt sind, löst diejenige von Linseneiweiss die Bildung von Antistoffen aus, welche sich gegen jegliches Linseneiweiss richten, ganz gleich, ob dasselbe von der Tierart stammt oder nicht stammt, die das Linseneiweiss zur Erzeugung der Antistoffe hergegeben hatte.

Der klassische Versuch Uhlenhuths bestand darin, dass er sich durch die Einspritzung der verschiedenartigsten Blutsera in die Ohrvene von Kaninchen Immunsera verschaffte, welche jeweils einen hohen Titer an spezifischen Antikörpern gegen die betreffenden Blutsera aufwiesen; und zwar wurde der Antikörpergehalt mittels der Präzipitationsmethode gemessen. Zu diesem Zwecke suchte er die äusserste Verdünnung des Blutserums auf, mit welcher das entsprechende Immunserum der Versuchstiere gerade noch eine Ausflockung gab. Wurden zu diesen Immunseris anstelle des Blutserums Extrakte aus Organen zugesetzt, so trat ebenfalls Präzipitation ein, sofern nur das Immunserum durch die Einspritzung des Serumeiweisses derjenigen Tierart gewonnen worden war, von dem auch der Organextrakt stammte. Das Organeiweiss der Tiergattungen ist eben biologisch gleichgestellt mit dem Serumeiweiss der Arten.

Identität des Linseneiweisses der einzelnen Tiergattungen.

Ganz anders verhielten sich nun Extrakte, die aus der Linse hergestellt wurden. Diese gaben mit dem Immunserum von Versuchstieren, welche mit dem Serumeiweiss vorbehandelt waren, keine Ausflockung, auch wenn die Linse und das Blutserum von derselben Tierart herrührten. Andererseits zeigte es sich, dass man mit Linseneiweissextrakten Tiere ebenso wie mit Serumeiweiss immunisieren kann, doch bot das so entstehende Immunserum die Eigenart dar, dass es mit dem homologen Serumeiweiss keine Reaktion gab, während es mit Linsenextrakten heterologer Tiergattungen ein positives Resultat zeitigte.

Uhlenhuth konnte die Besonderheiten der Chemie des Linseneiweisses sogar soweit verfolgen, dass es mit genügend starkem Rinderlinsen-Antiserum des Kaninchens gelang, selbst Kaninchenlinseneiweiss zu präzipitieren. Die Immuntiere hatten also in ihrem Serum Antistoffe, welche gegen das Linseneiweiss der eigenen Gattung eingestellt waren.

Bei diesen Experimenten zeigten die Kaninchen trotzdem niemals das spontane Auftreten von Katarakt. Auch war es nicht möglich, von Kaninchen durch Einspritzung von Kaninchenlinsenextrakt ein Serum zu gewinnen, welches mit Kaninchenlinseneiweiss präzipitierte.

Indessen ergaben die weiter fortgesetzten Versuche, dass doch Unter-

schiede in dem biologischen Verhalten der Linsenextrakte der einzelnen Tiergattungen zu konstatieren sind, sofern man aus der Tierreihe solche auswählt, welche weit auseinander stehen.

So zeigen sich nur zwischen dem Linseneiweiss der Säugetiere, Vögel und Amphibien ausgesprochenere Übereinstimmungen, während sich bei den Fischlinsen nur Spuren von Eiweissidentität nachweisen lassen.

Genauere Angaben über die Organspezifität des Linseneiweisses der einzelnen Tierklassen hat Krusius (8) gemacht. Auf Grund von Anaphylaxieversuchen bestimmte er dieselbe wie folgt: die Tintenfischlinse enthält nur etwas mehr als ein Viertel gleichartiges Eiweiss wie die Schellfischlinse, die letztere aber wiederum nur ein Zehntel desjenigen der Rinderlinse.

Krusius kam dann weiter auf den Gedanken, auch die Haare und Nägel auf den Gehalt an organspezifischem Eiweiss zu untersuchen, weil schwere Tetaniestare oft mit Störungen an den Haaren und Nägeln verbunden sind und diese Gebilde analog der Linse Modifikationen des Epithels darstellen. Da die Versuche positive Resultate lieferten, wurden auch andere Horngebilde, wie Pferdehufe und Kuhhörner in das Bereich der Experimente einbezogen. Es zeigte sich dabei, dass gegen Linseneiweiss sensibilisierte Meerschweinchen Anaphylaxiesymptome bekamen, wenn die Reinjektion mit Extrakten aus Horngebilden vorgenommen wurde. Somit glaubt Krusius deutliche, wenn auch nicht weitgehende Übereinstimmungen in der Zusammensetzung des Eiweisses der Linse, der Nägel, der Horngebilde und Haare gefunden zu haben.

Biologisches Verhalten des Eiweisses der Linsenrinde und des Kerns.

Ferner hat Krusius die Frage angeschnitten, ob man innerhalb der Linse selbst das Eiweiss der Rinde von demjenigen des Kerns unterscheiden könne, und er behandelte zu diesem Zwecke Meerschweinchen durch intravenöse Einspritzungen von Extrakten aus Rinderlinsenrinde, andere durch solche aus Rinderlinsenkern vor. Bei der Versuchanordnung war es massgebend, ob eine Reinjektion von Serumeiweiss oder Linsenextrakt in das Herzblut der Tiere Anaphylaxie auslöste oder nicht.

Die Versuchsergebnisse wurden so gedeutet, dass die organspezifische Eigenschaft des Linseneiweisses mehr an die Kernpartien der Linse gebunden ist, während die Kapsel und die Rindenschichte ein Eiweiss beherbergt, welches noch Verwandtschaft mit dem Serumeiweiss aufweist und daher eine gewisse Artspezifität erkennen lässt. Es schien damit erwiesen, dass die jüngsten Elemente der Linse noch innigere Beziehungen zum Blutserum haben und nur die ältesten Lagen der Linsenfasern in ihrem Eiweissgehalt „artfremd“ geworden sind.

Nachprüfungen durch Römer und Gebb (9) haben jedoch die

Schlüsse von Krusius nicht bestätigt; denn die unter allen Kautelen ungemein exakt ausgeführten Anaphylaxieversuche ergaben andere Resultate. Bei der Wichtigkeit dieser Experimente für die anaphylaktischen Zustände des Auges werden wir auf dieselben noch zurückkommen müssen.

Die Tatsache, dass das Linseneiweiss organspezifisch ist, ist aber durch alle späteren Untersucher ohne Ausnahme und mit den verschiedensten Methoden immer wieder erwiesen worden und muss als unbestreitbar gelten. Es fragt sich nur, wie das Linseneiweiss zu dieser Eigentümlichkeit kommt. Bleibt dasselbe auf einer undifferenzierten Stufe stehen oder bedeutet die Organspezifität eine Differenzierung nach einer gewissen Richtung dank der besonderen Funktion der Linse? Das Zustandekommen der Organspezifität des Linseneiweisses.

Für die erste Möglichkeit erklärte sich Römer (10), für die letztere A. v. Szily (11) und zwar auf Grund folgender Versuche. Er immunisierte eine Serie Kaninchen intravenös mit einer Emulsion voll entwickelter Schweinelinsen, eine andere mit einer solchen von Hühnerembryonenlinsen und stellte mit den Immunseris und den Emulsionen Präzipitierungsversuche an. Es ergab sich, dass das Schweinelinsen-Antiserum einen starken Niederschlag mit dem Extrakt ausgewachsener Schweinelinsen erzeugte, mit Schweineblutserum aber keinen Erfolg der Reaktion herbeiführte. Umgekehrt gab das Antiserum gegen das Eiweiss der Hühnerembryonenlinsen einen deutlichen Niederschlag mit dem Serum eines voll ausgebildeten Huhnes und mit der Hühnerembryonenlinsen-Emulsion. Dagegen blieb der Erfolg aus, wenn v. Szily das Antiserum auf die Emulsion von Schweinelinsen einwirken liess.

Mit Recht schloss v. Szily hieraus, dass das Linseneiweiss der Erwachsenen als bei allen Tieren in demselben Sinne umgewandeltes Eiweiss zu betrachten ist, obgleich es aus primitiven Anlagen hervorgeht, welche ehemals die biologischen Kennzeichen der Art und nicht des Organs trugen. Als Zeitpunkt für diesen Umschlag in dem biologischen Verhalten des Linseneiweisses nimmt v. Szily die Übernahme der Sekretion der Augenflüssigkeiten durch die Ziliarfortsätze an.

Auch Krusius hat sich für eine spätere Differenzierung des Linseneiweisses aus einem artspezifischen Zustand ausgesprochen.

Leider sind unsere Kenntnisse von der biologischen Stellung des Eiweisses der anderen Abschnitte des Auges keine so sicheren wie diejenigen vom Linseneiweiss; denn neuerdings ist durch die noch ausführlicher zu schildernden Experimente von Rados wieder Alles ins Wanken geraten, was fest zu stehen schien.

Die biologischen Eigenschaften des in der Cornea enthaltenen Eiweisses hat Kraupa (12) einer Untersuchung unterzogen. Zu diesem Organspezifität des Corneaeiweisses.

Zwecke entnahm er unter aseptischen Kautelen die Hornhäute von Pferde-, Rinder-, Schweine-, Kaninchen- und Meerschweinchenaugen und stellte sich nach Abschaben des Epi- und Endothels eine Verreibung der Grundsubstanz her, so dass schliesslich in 10 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung je 1 g Hornhautgewebe emulgiert war. Mittelst dieser Eiweissemulsionen immunisierte er Kaninchen durch subkutane Injektionen und studierte die Reaktionen des Immunserums. Die Sera ergaben weder Agglutination noch Präzipitation, wenn die als Antigen benutzten Hornhautemulsionen zugesetzt wurden. Ob die Reaktion mit dem zugehörigen Serumeiweiss eintrat, scheint allerdings nicht geprüft worden zu sein. Hingegen gab der Komplementbindungsversuch ein positives Resultat, wenn man die Immunsera mit den Emulsionen versetzte, und zwar trat Komplementbindung auch ein, wenn ein Rinderhornhaut-Antiserum mit einer Emulsion von Pferdehornhaut zusammengebracht wurde und so weiter. Auch hier fehlt in den Versuchen die Auswertung der Immunsera gegenüber dem Serumeiweiss der Tiergattungen, wenn schon als Kontrolle auch Emulsionen von Lebern und Milzen herangezogen wurden. Erstere gaben Komplementbindung, letztere nicht. Indessen schiebt Kraupa den positiven Ausfall der Versuche mit dem Leberextrakt dem Umstande zu, dass Lebereiweiss auch schon mit normalen Kaninchenseris Komplementbindung eingeht.

Kraupa schliesst aus den Versuchen, dass keine Artspezifität sondern eine Organspezifität des Hornhauteiweisses zutage tritt, welche „nur durch das Verhalten der Leber einigermassen getrübt ist".

Artspezifität oder Organspezifität des Uveapigmentes?

Die Beweise von Elschnig und Salus (13, 14) für die Organspezifität des Uveaeiweisses, resp. Uveapigmentes bauen sich auf der gleichen Versuchsanordnung auf. Nur dienten an Stelle der Hornhautemulsionen solche von Uvealtraktus oder Augenpigment als Antigen zur Immunisierung der Kaninchen und zur Auswertung der Immunsera im Komplementbindungsverfahren.

Wiederum tritt uns in diesen Experimenten das Ergebnis zutage, dass es mit der Präzipitierung und Agglutinierung nicht gelingt nachzuweisen, dass in den Immunseris spezifische Antikörper enthalten sind, und nur der Komplementbindungsversuch ergibt anscheinend Anhaltspunkte für das Vorhandensein organspezifischer und nicht artspezifischer Antikörper gegen Uveaeiweiss.

Der Schluss ist ein analoger, nämlich der, dass das Uveaeiweiss organspezifisch und nicht artspezifisch sein soll.

Indessen sind die von Elschnig, Salus und Kraupa im Laboratorium des Prager Hygienischen Institutes und der Prager Augenklinik angestellten Versuche in ihrer Tragweite neuerdings erheblich abgeschwächt

worden durch Kontrolluntersuchungen, welche dem Uhlenhuthschen Laboratorium entstammen und von Rados (15) vorgenommen worden sind.

Rados immunisierte Serien von Kaninchen mit Aufschwemmungen von Rinderhornhaut, Rinderaderhaut, Kaninchenhornhaut, Kaninchenaderhaut und Kaninchenniere und setzte die so gewonnenen Immunsera im Komplementbindungsversuche mit denselben Emulsionen als Antigen der Reihe nach ein. Dabei zeigte es sich, dass es zwar möglich ist in dem Kaninchenserum Antikörper gegen die arteigenen Organemulsionen hervorzurufen, gleichgiltig, ob die Emulsionen von der Cornea, Aderhaut oder Niere stammen, dass aber diese „Isoantikörper" weder art- noch organspezifisch sind. Im Komplementbindungsversuch gab es nämlich einen positiven Ausschlag, wenn Kaninchenhornhaut-Antiserum, Kaninchenaderhaut-Antiserum oder Kaninchennieren-Antiserum mit homologer oder heterologer Hornhaut-, Aderhaut- oder Nierenemulsion in den Versuch eingestellt wurden. Nur die zur Kontrolle mit durchgeführte Probe auf die Organspezifität des Linseneiweisses fiel einwandsfrei im Sinne einer reinen Organspezifität aus.

Rados hat aus diesen Versuchen daher die Schlussfolgerung gezogen, dass in den sämtlichen untersuchten Organen sich Eiweisskörper finden, die zwar in gewissen Grenzen dem Serumeiweiss fremd, untereinander aber so gleich sind, dass man weder von einer Art- noch von einer Organspezifität der Eiweissarten reden kann.

Gegen diese These von Rados hat Elschnig (16) die Einwendung erhoben, dass die Versuchsanordnung auf technische Fehler schliessen lasse, die untergelaufen seien, und Rados hat dies wiederum energisch bestritten. Indessen muss es auch dem unparteiischen Beobachter auffallen, dass die Untersuchungen von Rados bei der Kontrolle mit dem Linseneiweiss absolut reine Resultate gegeben haben, was wohl nicht der Fall sein könnte, wenn die Reaktionen technische Fehler aufgewiesen hätten; denn dann müsste auch das Linseneiweiss mit den Antiseren gegen Niere, Hornhaut und Aderhaut Komplementbindung gegeben haben, was nicht konstatiert wurde.

Artspezifität oder Organspezifität des Glaskörpereiweisses?

Die antigenen Eigenschaften des Glaskörpers hat R. Possek (17) untersucht, indem er Kaninchen durch Injektionen von Rinderglaskörper immunisierte und dann Präzipitierungsversuche anstellte. Es zeigte sich, dass das Rinderglaskörper-Antiserum eine Ausflockung mit Rinderglaskörper, Schweineglaskörper und Hühnerglaskörper gab, doch betrug der Titer der noch eine Präzipitation gebenden Verdünnungen bei dem Rinderglaskörper 1 : 200, bei dem Schweineglaskörper und dem Hühnerglaskörper nur 1 : 50. Mit dem Rinderblutserum präzipitierte dagegen das Rinderglaskörper-Antiserum noch in einer Verdünnung von 1 : 1600. So-

mit enthält der Glaskörper zwar Eiweissstoffe, welche bei verschiedenen Tiergattungen in gleicher biologischer Wirksamkeit wiederkehren, hat aber andererseits auch innige Beziehungen zu den Eiweisskörpern des Blutserums.

Es liegt daher eine Organspezifität des Glaskörpereiweisses nicht vor.

Antigene Wirkung des Sinnesepithels der Retina.

Schliesslich konnten C. Hess und P. Römer (18) für das Sinnesepithel der Retina interessante biologische Eigenschaften aufdecken, welche geeignet sind, so recht zu zeigen, dass gewisse in Zellen eingeschlossene, also geformte Eiweisskörper des Gesamtorganismus sich nicht anders verhalten als das in Bakterienleibern enthaltene Eiweiss. Es gelang ihnen nämlich den sogenannten Pfeifferschen Versuch für diese Elemente durchzuführen. Der Versuch wird in der Originalmethode mit Choleravibrionen angestellt, welche man in das Peritoneum von gegen Cholera aktiv immunisierten Meerschweinchen einbringt, und die dann unter dem Einfluss der „Choleralysine“ im Peritonealsekret zerfallen. Genau das Gleiche beobachteten die beiden Forscher, wenn sie Meerschweinchen mit Netzhautepithelien immunisierten und eine Emulsion von Netzhautstäbchen in die Bauchhöhle der Immuntiere injizierten und dann untersuchten. Das Ergebnis war ein positives; denn die Stäbchen verfielen der typischen Auflösung durch die Lysine des Serums der Immuntiere. Auch hier zeigte sich eine gewisse Verwandtschaft des in den Epithelien enthaltenen Eiweisses bei den einzelnen Tiergattungen insofern, als der Versuch auch gelang, wenn man die Stäbchen von anderen Tieren nahm als von denen, welche die Emulsion für die Immunisierung geliefert hatten.

B. Die Teilnahme des Auges an der Immunität des Gesamtorganismus.

War die Schilderung des im Auge befindlichen organspezifischen Eiweisses die Vorbedingung, dass wir später die Theorien verstehen lernen, welche sich mit der Bildung von Antistoffen gegen körpereigenes, im Auge präformiertes Eiweiss befassen, so ist die Erörterung der Teilnahme des Auges an den Immunitätsvorgängen des Gesamtorganismus unerlässlich, wenn wir wissenschaftlich begründete Immunotherapie der Augenerkrankungen treiben wollen. Aber nicht nur in der speziell auf die Serumtherapie gerichteten Erkenntnis liegt die Bedeutung dieses Studiums allein, sondern es ist die Entscheidung der Frage auch geeignet, uns das Verständnis der Einwirkung äusserer Reize usw. auf den Stoffwechsel des Bulbus näher zu bringen.

Betrachten wir die einzelnen Teile des Augapfels, so werden wir uns von vornherein sagen müssen, dass der Reichtum des Uvealtraktus an Gefässen diesen ganz anders stellt als die Gefässlosigkeit die Cornea, und dass die nur aus Epithelien ohne Lymphbahnen bestehende, von einer Kapsel eingeschlossene Linse wiederum andere Verhältnisse darbieten wird als die Cornea, wenn es gilt in der Blutbahn kreisende Immunstoffe den einzelnen Organteilen dienstbar zu machen.

Auch das ständig sich erneuernde Kammerwasser wird durch seine engen Beziehungen zum Uvealtraktus Eigentümlichkeiten darbieten, welche der mehr stagnierende Glaskörper nicht besitzt.

Ferner kündigt die Erweiterung der äusserlich sichtbaren Gefässe des Auges schon an, dass entzündliche Zustände Änderungen in der Blutzirkulation bedingen. Demzufolge ist es von der grössten Bedeutung, ob wir den Übertritt der Antikörper in das Augeninnere am normalen Auge studieren oder ob das gereizte Organ zu serologischen Versuchen herangezogen wird.

Typisch hierfür sind die Verhältnisse des Kammerwassers, welchem wir als der am genauesten untersuchten Augenflüssigkeit zunächst unsere Aufmerksamkeit zuwenden wollen. Der Übertritt der Antikörper ins Kammerwasser.

Schon 1902 hat Wessely (19) darauf hingewiesen, dass der Gehalt des Kammerwassers an Antikörpern bei immunisierten Tieren steigt, wenn man einen Reiz auf das Auge ausübt, ganz gleich, ob derselbe mechanischer, chemischer, thermischer oder elektrischer Natur ist. Analog der Zunahme des Eiweissgehaltes des Kammerwassers gehen auch die Werte der in der Vorderkammer nachweisbaren Antikörper in die Höhe, weil anscheinend die Gefässe des Ziliarkörpers dank ihrer Erweiterung mehr Blutbestandteile durchtreten lassen. Differenzen zwischen dem Kammerwasser des ungereizten und gereizten Auges.

In der vermehrten Zufuhr von Immunstoffen bei Reizzuständen des Auges müssen wir also eine Schutzmassregel des Organismus erblicken, welche auf eine möglichst vollständige Ausnützung der dem Körper zur Verfügung stehenden Abwehrkräfte abzielt, wenn es gilt, Infektionen und dgl. zu überwinden.

Diese Feststellung hat Wessely (20) weiter dazu verwendet, um einige therapeutische Massnahmen auf ihre wissenschaftliche Begründung zu prüfen, und gefunden, dass je nach dem Wärmegehalt der Augenumschläge (50 bis 60°) sowohl der Eiweissgehalt wie der Antikörperreichtum des Kammerwassers zunimmt und dass subkonjunktivale Kochsalzeinspritzungen, wie sie bei Chorioiditis usw. vorgenommen werden, von denselben Folgen begleitet sind. Allerdings genügen hierzu nicht, wie A. Leber (21) annahm, schon physiologische Kochsalzlösungen, sondern Einfluss der Wärme und den subkonjunktivalen Kochsalzinjektionen.

erst die Anwendung hypertonischer Konzentrationen gewährleisten den gewünschten Erfolg. (Römer und Wessely [22].)

Nebenbei gesagt gilt das Gleiche für die präexistenten bakteriziden Substanzen in dem Serum nicht immunisierter Tiere; denn zur Nedden (23) konnte zeigen, dass die keimabtötende Wirkung des Kammerwassers Dysenteriebazillen gegenüber zunimmt, wenn das Auge gereizt wird. Eine 10%ige subkonjunktivale injizierte Kochsalzlösung lässt ebenfalls die bakterizide Kraft des Kammerwassers wachsen und zwar so, dass dieselbe nach 6 Stunden das Maximum erreicht.

Wir werden daher bei den nun folgenden Erörterungen über die Anteilnahme des Kammerwassers an den Immunstoffen des Blutserums stets zu unterscheiden haben, ob die Versuche am gereizten oder ungereizten Auge vorgenommen worden sind, und, da die einfachste Methode der Reizung darin besteht, dass man die Vorderkammer punktiert und das neu angesammelte Kammerwasser wiederum abnimmt, werden wir zweckmässig von dem Kammerwasser des ruhenden Auges als von dem 1. Kammerwasser, im anderen Falle von dem 2. Kammerwasser sprechen.

1. und 2. Kammerwasser.

Wir müssen uns gleichzeitig in das Gedächtnis zurückrufen, dass wir die Antikörper selbst nicht mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden aufzufinden vermögen; denn dieselben sind uns ihrer Natur nach völlig unbekannt. Die Reaktionen lassen daher nur indirekt auf die Anwesenheit der Antikörper schliessen und die Offenbarung ihrer Funktion muss die Erkennung der Träger der Funktion ersetzen. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dsss die Vielheit der Reaktionen nicht der Vielheit der Antikörper wirklich entspricht; denn es ist durchaus möglich und sogar wahrscheinlich, dass eine und dieselbe Art der Immunstoffe die Fähigkeit hat je nach der getroffenen Versuchsanordnung verschiedene Funktionen zu zeigen.

Immerhin wird es zweckmässig sein, die Immunitätsverhältnisse des Kammerwassers nach dem Gesichtspunkte der einzelnen Ordnungen der Antikörperfunktionen einer Prüfung zu unterziehen.

Übertritt der Antitoxine ins Kammerwasser.

Immunkörper der ersten Ordnung, Antitoxine, lassen sich schon im Kammerwasser des ungereizten Auges nachweisen. So kann man z. B. Kaninchen mit einer Injektion von 1500 I. E. Diphtherie-Antitoxin passiv immunisieren und nach bestimmten Zeitintervallen das Kammerwasser entnehmen, um dasselbe dann mit Diphtherietoxindosen gemischt Meerschweinchen zu injizieren. Salus (24), welcher diesen Weg beschritt, fand, dass das Diphtherie-Antitoxin ungemein langsam in das 1. Kammerwasser und nur bei genügend hoher Immunisierung der Tiere übertritt. Nimmt man den Zeitraum des Wechsels des Kammer-

wassers mit 3 Stunden an, so ist jedenfalls nach Verstreichen dieser Frist die Menge des Antitoxins im Kammerwasser noch nicht hinreichend genug, um die zehnfache Dosis letalis Diphtherietoxin für ein Meerschweinchen zu paralysieren. Dagegen gelang die Entgiftung der Toxinmenge, wenn Salus zwischen Injektion des Heilserums und Entnahme des Kammerwassers 24 Stunden verstreichen liess oder, wenn er an Stelle des 1. das 2. Kammerwasser zur Probe benutzte. Eine etwas andere Beweisführung wählte Bürgers (25). Er zapfte das Kammerwasser eines mit 1000 I. E. immunisierten Kaninchens 24 Stunden nach der erfolgten Applikation des Heilserums ab und benutzte dasselbe, um ein Meerschweinchen wiederum passiv damit zu immunisieren. Verleibte er dem Meerschweinchen am Tage darauf 1 ccm Diphtherietoxin ein, so erwies sich dasselbe durch die geringe Menge von 0,2 ccm Kammerwasser genügend geschützt. Auch Römer (26) konnte den Übertritt des Diphtherieantitoxins in das Kammerwasser bestätigen; denn bei hinreichend stark passiv immunisierten Kaninchen blieb die entzündungserregende Eigenschaft von in die Vorderkammer eingebrachtem Diphtherietoxin aus. Bei diesen Versuchen handelt es sich allerdings lediglich um Experimente am gereizten Auge.

Übertritt der Präzipitine und Agglutinine ins Kammerwasser.

Wesentlich unsicherere Resultate ergaben die Versuche zum Nachweise der Antikörper der zweiten Ordnung, der Präzipitine und Agglutinine. Trotz der Verwandtschaft der Präzipitation mit der Agglutination gelang es nämlich bislang nicht im 1. Kammerwasser Präzipitine nachzuweisen, doch muss man Salus und Bürgers zustimmen, dass hierin kein prinzipieller Unterschied gesehen werden darf. Der unter Kontrolle des Mikroskops anzustellende Agglutinierversuch ist eben an und für sich viel empfindlicher als das Präzipitierverfahren.

Was die Agglutinine anlangt, so immunisierte A. Leber (21) Kaninchen durch intravenöse Injektion von Typhusbazillen und Choleravibrionen, entnahm dann den Tieren Kammerwasser und liess dasselbe auf eine Emulsion von gleichen Bakterien unter dem Mikroskope einwirken. Während das Kammerwasser nicht immunisierter Tiere selbst in einer Konzentration von 1:5 die Bakterien niemals agglutinierte, trat bei Verwendung des 1. Kammerwassers der Immuntiere bei einer Verdünnung von 1:10, 1:20 und sogar 1:40 das Phänomen ein. Im Verhältnis zum Serum blieb allerdings der Agglutiningehalt des Kammerwassers sehr niedrig; er betrug kaum ein Zehntel desselben.

Andere Resultate Lebers sind jedoch bestritten worden. So hatte er behauptet, dass bei Vornahme einer passiven Immunisierung (intravenösen Injektion von Typhus- und Cholera-Antiserum) der Übergang der Agglutinine in das 1. Kammerwasser sich verhältnismässig schnell voll-

ziehe und bei gleichzeitiger Anwendung von subkonjunktivalen Kochsalzeinspritzungen der Reichtum des Kammerwassers an Agglutininen so zunehme, dass der Titer höher sei als derjenige des Serums. Römer (22) hat demgegenüber eingewandt, dass nach seinen Untersuchungen bei passiver Immunisierung die Agglutinine überhaupt nicht in das 1. Kammerwasser eintreten, wenn nicht besonders grosse Mengen des Immunserums angewandt werden.

Auch Salus (24) gelangte zu ganz anderen Resultaten, obgleich seine Versuchsanordnung sich mit derjenigen Lebers deckte. Der Titer des 1. Kammerwassers ging nie über 1:10 hinaus, obwohl der Agglutinintiter des Serums 1:5000 betrug. Da der Eiweissgehalt des Serums 8,86 %, der des Kammerwassers aber nur 0,92 % beträgt, so deckt sich das Verhältnis des Agglutiningehaltes annähernd mit demjenigen des Eiweissgehaltes (1:500 und 1:450).

Präzipitine konnte weder v. Dungern (27), noch Römer (22), noch Wessely (19) im Kammerwasser des unberührten Auges der Immuntiere finden. Dagegen kommen sie zweifellos in dem Kammerwasser des gereizten Auges vor (Salus [24]), nur verschwinden, resp. entziehen sie sich dem Nachweise früher, als die übrigen Antikörper.

Von der Anwesenheit der Präzipitine im Kammerwasser des gereizten Auges kann man sich ausserordentlich gut überzeugen, wenn man das Kammerwasser eines Immuntieres ablässt und in die Kammer einen Tropfen desjenigen Serums einspritzt, gegen welches die Tiere immunisiert sind. Dann entsteht in der Vorderkammer mit dem Zutreten des neuen Kammerwassers ein dichtes Präzipitat.

Übertritt der Ambozeptoren ins Kammerwasser.

Wir kommen nunmehr zu den wichtigsten Antikörpern, denjenigen der 3. Ordnung oder Ambozeptoren. Zu ihnen gehören vor allem diejenigen Immunstoffe, welche bei der Abtötung und Auflösung der Bakterien eine Rolle spielen; ausserdem sind sie die ausschliesslichen Träger der Sensibilisierung zur Auslösung der Anaphylaxie. Auch die gegen bestimmte Zellgattungen gerichteten Lysine zeigen Ambozeptorenbau. Leider führen sie als solche den Namen Zytotoxine, obgleich sie mit den Toxinen nicht das geringste zu tun haben.

Lange Zeit hat man darüber gestritten, ob die Antikörper der 3. Ordnung in das 1. Kammerwasser gelangen oder nicht, und wenn auch heute gar kein Zweifel mehr walten kann, dass die Ambozeptoren in dem Kammerwasser des normalen Auges anzutreffen sind, müssen wir auf die Kontroverse deswegen näher eingehen, weil sich auf der Behauptung, dass die Ambozeptoren in dem Kammerwasser unter gewöhnlichen Bedingungen fehlen, die ganze Katarakttheorie von Römer aufbaut.

Ausgehend von der biologischen Sonderstellung des Linseneiweisses glaubte Römer die Starbildung damit in Zusammenhang bringen zu können, dass im Serum Antikörper gegen Linseneiweiss kreisen und nur eine bestimmte Filtertätigkeit des normalen Ziliarkörpers diese gefährlichen Zytotoxine von dem Übertritte ins Kammerwasser und damit von der Berührung mit dem Linseneiweiss fernhält.

Römers „Gesetz von der Zytotoxinretention“.

Römer (28) gab seinem „Gesetze von der Zytotoxinretention durch die sekretorischen Apparate des Auges“ folgenden Wortlaut: „Alle Körper von Ambozeptorenbau mit zwei funktionell verschiedenen haptophoren Gruppen[1]) werden unter physiologischen Verhältnissen nicht durch die Gefässwand und das Epithellager der Ziliarfortsätze hindurchgelassen. Dasselbe gilt für die wichtigen Bestandteile des intermediären Stoffwechsels, welche wir an ihrer fermentativen Wirkung erkennen und mit Ehrlich als Komplemente bezeichnen. Es fehlen daher unter den Eiweisskörpern jeden normalen Kammerwassers die Rezeptoren der dritten Ordnung und auch die auf sie eingestellten Komplemente.“

Es hat sich aber gezeigt, dass dieses angebliche Fehlen lediglich mit der Schwierigkeit zusammenhing, in dem spärlichen Kammerwasser die Stoffe nachzuweisen. Sobald man sich grössere Mengen Kammerwasser verschafft und den Komplementbindungsversuch als massgebende Reaktion zum Nachweise der Ambozeptoren ausführt, bekommt man, wie Miyashita (29), Salus (24) und Bürgers (25) feststellten, positive Resultate.

Auch der für die Bekämpfung einer Infektion vor allem in Betracht kommende bakteriolytische Ambozeptor geht nach den Untersuchungen von Salus, Bürgers und Leber in das 1. Kammerwasser über.

Übertritt der Komplemente ins Kammerwasser.

Anders steht es mit dem Nachweise des Komplements. Trotz aller Bemühungen konnte dieser bislang nicht erbracht werden; doch sehen Salus und Bürgers in dem negativen Ausfalle der Experimente noch keinen Grund, annehmen zu müssen, dass das Komplement gesetzmässig dem Kammerwasser ferngehalten wird. Durch die aktive Immunisierung kann man ja nur die Antikörper erzeugen und je nach Intensität der Immunisierung in dem Serum oder Kammerwasser anreichern, während der Komplementgehalt durch solche Massnahmen nicht im mindesten beeinflusst wird. Somit haben wir tatsächlich keine Möglichkeit, den Reichtum des uns nur in spärlichen Mengen zur Verfügung stehenden Kammerwassers an Komplementen so zu ändern, dass dieselben nach-

[1]) Ehrlich nennt die Bindungsfähigkeit der Antikörper mit dem Antigen u. dgl. in der Bildsprache der Seitenkettentheorie haptophore Gruppe. Da der Ambozeptor einesteils das Antigen, andernteils das Komplement verankert, besitzt er also zwei haptophore Gruppen.

weisbar werden, und es darf uns daher der negative Ausfall aller Versuche nicht weiter wundernehmen.

Übertritt der Opsonine ins Kammerwasser.

Die Opsonine, welche ihrer Bauart nach dem Typus der Ambozeptoren zuzurechnen sind, treten gleichfalls in das Kammerwasser des ungereizten Auges über, resp. sind sie in dem Kammerwasser immer nachweisbar, weil sie ja schon im nicht immunisierten Organismus präexistent sind und bei dem immunisierten nur an Menge zunehmen. Wenigstens behauptet Knapp (30), dass das Kammerwasser von Normaltieren eine stärkere opsonische Wirkung entfalte, als physiologische Kochsalzlösung, deren Opsonierungsvermögen selbstverständlich gleich Null ist. Bürgers (25) hat dies allerdings angezweifelt, aber gefunden, dass am aktiv immunisierten Tiere die Opsonine gegen Streptokokken, Staphylokokken, Dysenterie- und Typhusbazillen im unbeeinflussten Kammerwasser anzutreffen sind. Zade (31) bestreitet auch diese Feststellung und will die Opsonine nur im 2. Kammerwasser beobachtet haben.

Übertritt der tuberkulösen und luetischen Antikörper ins Kammerwasser.

Zu den Ambozeptoren gehören ferner die komplementbindenden Antikörper, welche wir bei tuberkulösen und luetischen Personen im Serum antreffen und deren Herkunft wie Zweck noch nicht völlig klargestellt ist. Es sei an dieser Stelle nur vorweggenommen, dass sowohl bei Tuberkulose als auch bei Lues im Serum der Patienten Stoffe kreisen, welche im Komplementbindungsversuche mit Tuberkulin, resp. mit luetischen Leberextrakt, Herzmuskelextrakt etc. die Hämolyse verhindern. Mit anderen Worten sind es diejenigen Stoffe, von denen der positive oder negative Ausfall der Wassermannschen Reaktion abhängt.

Für den Fall, dass luetische oder tuberkulöse Prozesse die Quelle dieser Antikörper sind, liegt es ja nahe, bei zweifelhaften Irisprozessen das Kammerwasser ebenso zu benutzen, wie man den Liquor cerebrospinalis bei Gehirnaffektionen heranzieht.

A. Leber (32) hat dieses Problem als Erster zu lösen versucht und Kammerwasser von experimenteller Iristuberkulose sowie solches von Patienten auf den Gehalt an komplementbindenden Stoffen geprüft. Seine Resultate fielen günstig aus, und es schien, als wenn mit der Wassermannschen Methode auch für die spezielle Diagnostik lokaler Augenaffektionen ein willkommenes und sicheres Hilfsmittel gewonnen wäre. Leider hat sich diese Hoffnung als recht trügerisch erwiesen; denn bislang haben die Leberschen Beobachtungen überhaupt von keiner Seite eine Bestätigung erfahren. Im Gegenteil konnte Schieck (33) bei annähernd 50 Fällen von Kaninchenistuberkulose niemals die Antikörper im Kammerwasser auffinden, obgleich er die allerverschiedensten Stadien und Formen der Affektion berücksichtigte. Nur dann war der tuber-

kulöse Antikörper im Kammerwasser vorhanden, wenn unter dem Einflusse therapeutischer Injektionen von Tuberkulin B. E. oder absichtlicher Immunisierungen mit intravenös eingeführten abgestorbenen Tuberkelzillen das Serum beträchtliche Titer an solchen Antikörpern akquiriert hatte. Selbstverständlich waren die Immunstoffe dann lediglich aus dem Serum in das Kammerwasser des stark entzündeten Auges übergetreten.

Vielleicht liegt der Misserfolg daran, dass ein tuberkulöser Herd in der Iris nur die Antigene in das Kammerwasser abstösst, an sich aber unfähig ist auch Antikörper zu produzieren oder, wenn solche entstehen, dieselben in seiner Nachbarschaft durch Verankerung an das Antigen bindet. Auch wird man in Rechnung setzen müssen, dass im entzündeten Auge der Stoffwechsel in der Vorderkammer sehr beschleunigt wird, so dass die Antikörper schnell das Auge verlassen.

Die Leberschen positiven Resultate sind wahrscheinlich dadurch vorgetäuscht worden, dass das Kammerwasser tuberkulöser Augen im Reagenzglase noch fortgesetzt Gerinnungsprozesse eingeht, welche sehr leicht eine mechanische Einhüllung der zur Probe nötigen Hammelblutkörperchen bedingen und die letzteren dadurch vor der Hämolyse schützen.

Etwas anders muss das Problem beurteilt werden, ob die tuberkulösen oder luetischen Reaktionskörper, wenn sie im Serum der Patienten kreisen, auch in das Kammerwasser gelangen oder nicht. Hierüber liegen nur zwei Angaben vor, beide das Vorkommen verneinend. Salus (24) fand bei doppelseitiger tabischer Sehnervenatrophie die Antikörper wohl im Serum und im Liquor cerebrospinalis, dagegen nicht im Kammerwasser eines Patienten. Auch das Kammerwasser von Leichen, die im Serum positiven Wassermann ergeben hatten, enthielt den Reaktionskörper nicht. Miyashita (29) hinwiederum bekam mit dem stehenden Kammerwasser syphilitischer Kaninchen, die im Serum auf die Reaktion ein positives Resultat gaben, ein negatives, mit dem regenerierten ein schwach positives Ergebnis.

Man wird diesen Angaben gegenüber geltend machen müssen, dass hier dieselben Schwierigkeiten sich hindernd in den Weg stellen, welche Römer auf die falsche Fährte seines Retentionsgesetzes gebracht haben; denn die unzureichende Menge der zur Verfügung stehenden Flüssigkeit vereitelt den Nachweis der Ambozeptoren.

Übertritt der anaphylaktischen Antikörper ins Kammerwasser.

Sobald eine Methode gewählt wird, welche das Arbeiten mit geringsten Mengen Material gestattet, wird die Probe positiv, und es sei nur darauf hingewiesen, dass Salus die anaphylaktischen Antikörper im stehenden Kammerwasser des nicht gereizten Auges mittelst des Anaphylaxieversuches nachzuweisen vermochte. Da die anaphylaktischen Antikörper sicher Ambozeptoren sind, ist nicht einzusehen, warum nicht auch die tuber-

kulösen und luetischen Ambozeptoren vom Serum aus in die Vorderkammer gelangen sollten.

Zusammenfassung.

Überschauen wir noch einmal unsere Kenntnisse von dem Übertritt der Immunstoffe des Gesamtorganismus in das Kammerwasser, so können wir also konstatieren, dass der Übergang sich analog dem Eiweissübergang vom Serum in das Kammerwasser vollzieht. Bei den Immuntieren ist nebenbei der Titer des Serums für den Gehalt des Kammerwassers an Immunstoffen selbstverständlich von der grössten Bedeutung.

Da das Kammerwasser des ungereizten Auges sehr arm an Eiweissstoffen ist, wird daher auch das sogenannte 1. Kammerwasser stets ohne hohen Grad der Antikörperbeimengung angetroffen. Die Menge kann sogar so gering sein, dass die Präzipitine gar nicht, die Ambozeptoren nur bei Verwendung des Kammerwassers mehrerer Augen nachzuweisen sind.

Dies ändert sich sofort, sobald man einen artefiziellen Reiz an dem Auge ausübt oder sobald eine spontane Entzündung am Bulbus Platz greift. Dann wird das Kammerwasser reich an Immunstoffen entsprechend seinem zunehmenden Eiweissgehalt.

Lehren für die Therapie.

Die aus diesen Gesetzen zu ziehenden therapeutischen Lehren lassen sich wie folgt schildern.

Da die präexistenten Schutzstoffe des Gesamtorganismus (die Opsonine, die bakteriziden Stoffe des Serums etc.) nach unseren Kenntnissen gleichen Bedingungen wie die Antikörper der Immuntiere unterworfen

Punktion der Vorderkammer.

sind, wird eine Punktion der Vorderkammer eine stärkere Beteiligung des vorderen Bulbusabschnittes an den Heilbestrebungen des Körpers in die Wege leiten. Man denke hier vor allem an die Iritis serosa mit der Vertiefung der Vorderkammer und allen Anzeichen eines trägen Stoffwechsels im Kammerwasser bei verhältnismässig geringfügigen Entzündungserscheinungen. Hier muss eine Punktion rein mechanisch und, wenn man sagen darf, serotherapeutisch segensreich wirken, eine

Subkonjunktivale Kochsalzeinspritzung.

Tatsache, welche schon lange klinisch feststeht. Auch die günstigen Erfahrungen mit den subkonjunktivalen Kochsalzeinspritzungen finden ihre wissenschaftliche Begründung; nur dürfen dieselben nicht in physiologischer Konzentration, sondern mit hypertonischen Kochsalzlösungen vorgenommen werden, da die physiologische Lösung wirkungslos ist.

Am gereizten Auge sind dieselben zwecklos; denn dann ist schon so wie so das Kammerwasser reich an Antikörpern, und die Vornahme der Einspritzungen würde nur die entzündlichen Symptome steigern.

Augenoperationen.

Augenoperationen sind nicht nur Reizungen des Bulbus gleichzustellen, sondern auch denselben in gewisser Hinsicht überlegen; denn Tschirkowsky (34) konnte feststellen, dass der Gehalt des Kammer-

wassers an Immunstoffen noch monatelang nach erfolgtem Eingriff abnorm gross bleibt. Vielleicht liegt der Heilwert der Iridektomie bei immer wieder rezividierenden Iritiden in diesem Folgezustand.

Übertritt der Antikörper in den Glaskörper.

Nächst dem Kammerwasser bietet die Glaskörperflüssigkeit die beste Gelegenheit zum experimentellen Nachweis des Übertritts der Antikörper ins Auge. Natürlich wird zu erwarten sein, dass der Glaskörper seiner ganzen Struktur und Ernährung nach im Verhältnis zu dem in dauernder Zirkulation befindlichen Kammerwasser an den Immunitätsvorgängen des Gesamtorganismus viel weniger teilnehmen wird, und die Untersuchungen haben dieser Vermutung recht gegeben.

So konnte Axenfeld (35) feststellen, dass eine hochwertige aktive und passive Immunisierung der Kaninchen gegen Pneumokokken zwar die Tiere befähigt, die mehrfache Dosis letalis von Pneumokokken bei intravenöser Einimpfung zu vertragen, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen. Trotzdem gehen aber bei solchen vorbehandelten Tieren Pneumokokkeninfektionen des Glaskörpers an und führen zur Zerstörung des Bulbus. Da die Infektion auf das Auge beschränkt bleibt, muss lediglich in der geringen Teilnahme des Corpus vitreum an den Immunitätsprozessen des Gesamtorganismus der Grund gesucht werden, warum der Glaskörper des Schutzes entbehrt. Axenfeld selbst knüpft an seine Versuchsresultate folgende kritische Betrachtungen:

„Der Glaskörper nimmt an der Gesamtimmunität nur sehr geringen Anteil. Immerhin sprechen die Versuche dafür, dass sie ihm doch nicht ganz vorenthalten bleibt; aber wahrscheinlich ist sie nicht von vornherein in ihm enthalten. Er ist nicht eigentlich immunisiert, sondern erst der entzündliche Reiz, welchen die sich schnell vermehrenden Pneumokokken ausüben, wird mit der vermehrten Exsudation auch etwas von den Schutzstoffen zuführen. Das ist aber nicht einmal ausreichend, um die Erblindung zu verhüten, nach Injektion verdünnter Aufschwemmungen. Nur eine Verzögerung war einigermassen zu bemerken."

Ähnliche Resultate erhielt Possek (36), welcher den Gehalt des Glaskörpers an normalen und immunisatorisch erzeugten Zytotoxinen prüfte, indem er Glaskörperflüssigkeit und Serum auf ihre keimtötende Wirkung an Plattenkulturen von Vibrio Vinkler-Prior und Bacterium coli untersuchte. Dabei ergab sich, dass im Serum Bakteriolysine enthalten sind, im Glaskörper nicht. Auch die dem Schweineserum eigene hämolytische Wirkung auf Rindererythrozythen fehlte dem Schweinglaskörper. Ebenso vermochte Glaskörperflüssigkeit von Kaninchen, welche gegen Rinderblutkörperchen immunisiert waren, die Erythrozythen nicht aufzulösen, obgleich dem Kaninchenserum diese Fähigkeit in hohem Masse bei-

Einfluss subkonjunktivaler Kochsalzinjektionen auf den Glaskörper.

gebracht worden war. Nur, wenn die Tiere vor Entnahme des Glaskörpers mit subkonjunktivalen Kochsalzlösungen vorbehandelt waren, gewann auch der Glaskörper in geringem Masse hämolytische Eigenschaft.

Diese Ergebnisse stimmen vollständig mit den Untersuchungen zur Neddens (23) und Kufflers (37) überein, welche sich auf die Anteilnahme des Glaskörpers an der natürlichen Immunität des Organismus beziehen. Nach zur Nedden bleibt die bakterizide Kraft des durch zweite Punktion gewonnenen Glaskörpers erheblich hinter derjenigen des frisch angesammelten Kammerwassers zurück. Dagegen tritt, wohl als sicheres Anzeichen für den trägen Stoffwechsel des Glaskörpers, bei mehrfach wiederholten Punktionen des Glaskörperraums am 3. Tage eine solche Anreicherung der Flüssigkeit an bakteriziden Stoffen ein, dass nahezu die bakterizide Kraft des Blutes erreicht wird. Bei dem Kammerwasser war nach 5 Stunden bereits die nachweisbare Vermehrung an diesen Stoffen verschwunden. Kuffler wiederum zeigte, dass der sonst als vollkommen harmlos bezeichnete Bacillus subtilis innerhalb des Glaskörpers den Einwirkungen der Schutzkräfte des Organismus dermassen entzogen ist, dass er nicht nur angesiedelt, sondern durch mehrfache Passagen sogar hochgradig virulent gemacht werden kann.

Einfluss von Kammerpunktionen auf den Glaskörper.

Mit der Schilderung der Immunität des Kammerwassers und Glaskörpers sind die vollkommen eindeutigen Beweise für die Beteiligung oder Nichtbeteiligung des Auges an den allgemeinen Immunitätsvorgängen abgeschlossen, und wir begeben uns auf ein viel umstrittenes Gebiet, wenn wir nunmehr daran gehen, den Einfluss der Gesamtimmunität auf die geweblichen Teile des Augapfels zu studieren.

Übertritt der Antikörper in die Augengewebe.

Die Schwierigkeiten liegen hier offen zutage; sie sind begründet in der Unvollkommenheit der aus den Organen herzustellenden Extrakte einesteils, in der schweren Zugänglichkeit der Organteile andernteils. Nicht zum wenigsten machen sich hier auch schon die Unterschiede in der Struktur des Auges bei den einzelnen Tiergattungen recht störend bemerkbar.

Übertritt der Antikörper in die Cornea.

Dies gilt ganz besonders von der Cornea, deren Stoffwechsel schon im normalen Zustande so viele Rätsel in sich schliesst, dass wir noch gar kein rechtes Bild haben, auf welchem Wege und in welcher Menge die Ernährungsflüssigkeiten des Gesamtorganismus in diese gefässlose Membran eindringen.

Im Allgemeinen ist man ja geneigt, das Randschlingengefässsystem und die sogenannten Saftspalten der Hornhaut als die Quelle der Ernährung anzusprechen; doch steht z. B. Römer auf dem Standpunkte, dass in normalen Zeiten die Cornea nur aus dem Kammerwasser das nötige Material aufnimmt und dem Randschlingennetz eine untergeordnete

Bedeutung zukommt. Erst die entzündete Hornhaut erhält nach Römer die Ernährungssubstanzen aus den stark erweiterten Randschlingengefässen.

Es ist hier nicht der Ort das Für und Wider einer solchen Auffassung zu erörtern, und nur der Hinweis auf die Differenz der Meinungen soll genügen, um zu zeigen, wie grosse Schwierigkeiten sich entgegenstellen müssen, wenn man versucht den Einfluss der Gesamtimmunität auf die Cornea zu studieren.

Die ersten praktischen Versuche gehen auf Löffler (38) zurück und stammen aus dem Jahre 1881. Derselbe konnte für den Erreger der Mäuseseptizämie feststellen, dass nach aktiver intravenöser Immunisierung der Kaninchen die Hornhaut sich an der Erlangung des Impfschutzes beteiligt. Umgekehrt gelang es ihm auch durch Impfung der Hornhaut eine allgemeine Körperimmunität hervorzurufen.

Im Jahre 1902 begann dann Römer (26, 39) seine Studien über die Immunitätsverhältnisse der Cornea in der Absicht, vor allem gegen das Pneumokokkengeschwür der Hornhaut ein spezifisches Heilmittel zu finden. Zunächst stellte er fest, dass eine passive Immunisierung der Versuchstiere mit Diphtherieheilserum ihre schützende Wirkung auch auf die Cornea ausdehnt; denn an solchen Tieren rief weder die Einspritzung von Diphtherietoxin zwischen die Hornhautlamellen noch die Verimpfung virulenter Diphtheriebazillen eine typische Erkrankung hervor. Demnach war anzunehmen, dass das Diphtherie-Antitoxin die Hornhaut erreicht hatte. Auch Experimente mit Pneumokokkenimpfungen an der Hornhaut von Affen, welche mit Antipneumokokkenserum passiv immunisiert waren, lieferten so günstige Ergebnisse, dass Römer an dem Übertritt der Antikörper in die Cornea nicht zweifelte.

Indessen zeigte sich bald, dass Römer die Anteilnahme der Cornea an den Immunitätsvorgängen des Gesamtorganismus bedeutend überschätzt hatte.

Schon die Versuche Gebbs (40, 41) waren geeignet berechtigte Zweifel wach zu rufen, ob man in dem Rahmen der gewöhnlichen Versuchsanordnung durch aktive oder passive Immunisierung von anderen Körperstellen aus die Cornea wirksam beeinflussen kann. Gebb immunisierte Kaninchen durch einmalige oder öftere intravenöse Injektion einer abgetöteten Bouillonkultur von Bacillus suisepticus und setzte dann 12 Tage später eine Infektion durch Impfung der Cornea mit virulenten Bazillen der gleichen Art. Gleichwohl ging der krankhafte Prozess in der Cornea der Immuntiere an, und nur ein milderer Verlauf unterschied die Infektion der Immuntiere von derjenigen der Normaltiere. Wurden die Experimente durch Vorbehandlung der Tiere mit passiver Immunisierung wiederholt, so waren die Ergebnisse nicht besser, solange nicht

das Heilserum gegen Bacillus suisepticus in grossen Dosen und intravenös appliziert wurde.

Zu ähnlichen Resultaten kam Miyashita (42), der die Pneumokokkeninfektion an Kaninchen studierte, die er 24 Stunden vorher mit Anti-Pneumokokkenserum vorbehandelt hatte. Selbst, wenn er denselben Pneumokokkenstamm zur Infektion benutzte, welcher zur Erzeugung des Immunserums gedient hatte, waren die Resultate durchaus unbefriedigend, und nur bei aktiver Immunisierung durch wiederholte Pneumokokkeninjektionen in einer Menge, die beim Menschen nie in Betracht kommen kann, konnte die Entstehung einer Impfkeratitis verhindert werden. Bei passiver Immunisierung zeigte sich lediglich eine Verzögerung des Cornealprozesses in den ersten Tagen, die nach 4—5 Tagen einer auffallenden Progredienz Platz machte.

Noch skeptischer lautete das Urteil Süpfles (43), der die Ergebnisse der Vakzineimmunität als Probe für die Beteiligung der Hornhaut an der Gesamtimmunität heranzog. Er glaubte auf Grund seiner Versuche feststellen zu können, das die Cornea freibleibt, obwohl bei kutaner, subkutaner, intravenöser und intraperitonealer Applikation der Impfflüssigkeit eine Immunität der gesamten Hautdecke erzielt wurde.

Axenfeld (44) hat daher anknüpfend an die Ergebnisse Süpfles seinerzeit ausgesprochen, dass die Hornhaut von dem Immunstoffgehalt des Gesamtorganismus ausgeschlossen sei.

Gegen diese Auffassung hat jedoch Grüter in einer Reihe von Arbeiten Front gemacht (45, 46), indem er die Bedingungen der Hornhautimmunität bei der Vakzination näher untersuchte und zu folgendem Schlusse kam: „Es muss zwar anerkannt werden, dass eine einfache Hautritzung mit der Impflanze wohl eine Immunität der gesamten Hautdecke nicht aber der Hornhaut hervorruft; jedoch ist schon die Applikationsstelle der aktiven Immunisierung insofern von Bedeutung, als bereits die Impfung der Lidkonjunktiva mit einem kurzen Lanzenschnitt genügt, um nicht nur die gesamte Hautdecke immun zu machen, sondern auch der Cornea eine gewisse Immunität zu verleihen, wie sich durch Vergleich mit nicht vorbehandelten Kontrolltieren feststellen lässt. Gleich deutlich ist der Einfluss der Nähe der Applikationsstelle auf die Hornhautimmunität bei der passiven Immunisierung: denn, während es nicht gelingt durch intravenöse und subkutane Injektionen von 10 bzw. 15 ccm Immunserum die Hornhaut zu schützen, erzielt man bei subkonjunktivaler Injektion von nur 1 ccm desselben Immunserums für die meisten Corneae eine vollkommene Immunität, welche von der Bindehaut gleichzeitig auf die ganze Hautdecke übergeht. Hinwiederum macht sich die teilweise Abgeschlossenheit der Cornea von dem allgemeinen Säftestrom geltend, wenn die Hornhaut primär infiziert wird; denn in

einem solchen Falle bleibt der Impfschutz für die Hautdecke aus. Ja, der träge Stoffwechsel der Hornhaut kommt sogar in dem Masse zum Ausdruck, dass bei ganz leichter Infektion eines kleinen Hornhautbezirks peripher gelegene Stellen der Hornhaut noch infektionsfähig bleiben. Die Hornhautimmunität bei der Vakzine hat also einen streng lokalen Charakter."

Noch deutlicher wurde es, dass auch die Cornea an der Gesamtimmunität teilnimmt, als Grüter Versuche mit schwachem Vakzinevirus anstellte. Es ergab sich, dass, wenn man nicht zu stürmische Prozesse hervorruft und Lymphverdünnungen von 1:10, 1:100, 1:1000 und 1:10000 zur Hornhautinfektion verwendet, eine stufenmässige Abschwächung der Impfpusteleruption zu erreichen ist, welche nun gegenüber den Normaltieren einen evidenten Schutz der Immuntiere erkennen lässt. Allerdings machen sich bei der Beurteilung der Gesamtresultate individuelle Dispositionen der Tiere störend bemerkbar. Am sichersten gelang die Einbeziehung der Hornhaut in die allgemeine Immunität, wenn man eine intravenöse Vakzineinjektion vornahm, während die subkutane Einspritzung nicht von diesem Erfolge begleitet war.

Die vorstehenden Ergebnisse Grüters sind von Süpfle und Eissner (47) nachgeprüft und im allgemeinen bestätigt worden.

Ferner hat sich Zade (48) eingehender mit dem Problem beschäftigt. Er immunisierte Kaninchen mit artfremdem Serum durch intravenöse Injektion und fand, dass in der Cornea der Immuntiere Präzipitine gegen das Serumeiweiss auftreten. Im Vergleich zu den Resultaten der unter gleichen Bedingungen angestellten Experimente mit Kammerwasser (siehe S. 48) ist dies ein sehr auffallender Befund; denn es gelang bis jetzt nicht im Kammerwasser der Immuntiere Präzipitine nachzuweisen.

Hinwiederum zeigten die Hornhautextrakte der Immuntiere erst dann einen Gehalt an Antitoxinen und Hämolysinen, wenn die Vorderkammer vor Untersuchung der Corneae mehrmals punktiert worden war.

Auch die Opsonine gehen nach Zade nicht in die Cornea über; denn die schon unter normalen Verhältnissen in der Hornhaut anzutreffenden Opsonine lassen bei den Immuntieren keine Anreicherung erkennen, wenn schon das Serum der Versuchstiere auf einen hohen Titer von Opsoninen gebracht wird.

Das Gesamtbild der Beteiligung der Hornhaut an den Immunitätsvorgängen im Gesamtorganismus ist somit ein recht wenig befriedigendes. Abgesehen von der Möglichkeit, dass es Mittel gibt den Übertritt von Antikörpern in die Hornhaut zu erzwingen, wird man annehmen müssen, dass für gewöhnlich die Hornhaut jeglicher Teilnahme an den immunisatorischen Schutzkräften des Körpers entbehrt,

eine Erkenntnis, die vorn herein wenig Aussicht gewährt, dass es gelingen wird durch aktive oder passive Immunisierung eine gefährdete Hornhaut zu schützen oder eine erkrankte zu heilen. Allerdings wird sich an der gereizten Hornhaut das Ergebnis etwas günstiger stellen.

Anteilnahme der Linse.

Dass die Linse von den Antikörpern erreicht werden kann, solange die intakte Kapsel sie umschliesst, ist zum mindesten unwahrscheinlich. Nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und anderen sind bislang wenigstens noch keine Beobachtungen gemacht worden, dass in einem Organismus, welcher künstlich gegen Linseneiweiss immunisiert ist, eine Veränderung an der Linse aufgetreten wäre. Wir werden auf diese Dinge noch gelegentlich der Besprechung der Katarakt zurückkommen müssen (siehe S. 103).

Anteilnahme des Uvealtraktus und der Retina.

Für den Uvealtraktus und die Retina ist dagegen die Anteilnahme an den Immunitätsvorgängen des Gesamtkörpers wohl mit Sicherheit anzunehmen; denn die innige Beziehung zum Blutgefässsystem lässt erwarten, dass die Durchspülung mit Serum den Antikörperaustausch vermittelt. Besondere Untersuchungen hierüber liegen nicht vor, sind wohl auch unmöglich, da es nicht gelingt, das Gewebe von den Gefässen und ihrem Inhalte zu trennen.

Anteilnahme der Conjunctiva.

Das Gleiche gilt von der Conjunctiva. Als Fortsetzung der äusseren Haut nimmt sie an der Immunisierung dieser vollkommenen Anteil und Grüter konnte speziell erweisen, dass die Vakzination nicht nur die gesamte Hautdecke, sondern auch die Bindehaut schützt. Ohne diese Beteiligung wäre die prompte Wirkung der Heilserumtherapie bei Diphtheria conjunctivae nicht verständlich.

C. Die Anwendung der Methoden der Immunitätsforschung auf krankhafte Zustände des Auges.

I. Immunodiagnostik und Immunotherapie der Augenleiden.

Im folgenden soll nur das Prinzip der Immunodiagnostik oder der Immunotherapie berücksichtigt werden, ohne dass die in der Literatur niedergelegte Kasuistik eingehender geschildert wird. Allein die Erfahrungen mit der Tuberkulinanwendung würden bei ausreichender Besprechung und Zusammenstellung einen Band für sich beanspruchen und ausserdem nur eine Wiederholung dessen bilden, was in den wichtigeren klinischen Arbeiten nachgelesen werden kann.

a) Die Tuberkulose des Auges.

Bei keiner anderen Erkrankung des Bulbus und seiner Adnexe feiert die Immunotherapie und Immunodiagnostik so unbestrittene Triumphe wie auf dem Gebiete der tuberkulösen Affektionen, und man kann ohne Übertreibung sagen, dass eine wirkliche Lehre von den tuberkulösen Augenerkrankungen erst existiert, seitdem man gelernt hat, das Tuberkulin anzuwenden.

Leider ist das Tuberkulin der eigentlichen Immunotherapie insofern vorausgeeilt, als sein Schöpfer Robert Koch das Mittel zu einer Zeit fand und veröffentlichte, welche für eine exakte und wissenschaftlich richtige Dosierung noch nicht reif war. Die Erfolge v. Behrings waren noch in zu frischer Erinnerung und unsere Kenntnisse von aktiv immunisierenden Substanzen noch zu geringe, als dass man nicht bei dem Tuberkulin ebenfalls von möglichst hohen Dosen sich einen Erfolg versprochen hätte.

Die zu hoch gewählten Dosen waren aber gerade der Grund, warum anstelle der grössten Hoffnungen seinerzeit bald eine verzweifelnde Resignation trat.

Indessen ruhte trotz aller anfänglichen Fehlschläge Robert Kochs Arbeit an der Einführung der Tuberkulinbehandlung nicht. In zäher Ausdauer suchte er das Mittel immer mehr zu verbessern und Kliniker in des Wortes bester Bedeutung halfen ihm das Tuberkulin den Patienten nutzbar zu machen.

Für die interne Medizin war es Ludwig Lichtheim, für die Ophthalmologie Arthur v. Hippel, denen die Wissenschaft hierfür den grössten Dank schuldet.

Heute sind wir soweit, dass man ebensowohl von einer exakten Tuberkulindiagnose, wie von einer erfolgreichen Tuberkulintherapie sprechen kann; aber noch immer sind die Schleier über dem Wesen des Tuberkulins selbst nicht gelüftet. Noch immer wissen wir trotz einer Unsumme geleisteter Arbeit nicht, worin der eigentliche Heilfaktor des Tuberkulins zu erblicken ist, und wir müssen offen bekennen, dass uns vorläufig noch ein stets untrüglicher Massstab für die Auswertung der in den verschiedenen Tuberkulinen enthaltenen wirksamen Stoffe genau so fehlt wie der Einblick in die Vorgänge, welche sich unter dem Einflusse des Tuberkulins im Organismus, resp. am tuberkulösen Herde abspielen.

Die Tuberkuline.

In einer Bouillonkultur von Tuberkelbazillen müssen wir streng unterscheiden zwischen den Eiweissstoffen der Bazillen selbst (Bakterien-

Die Bestandteile der Tuberkuline.

proteinen und Endotoxinen), den aus den Bazillenleibern frei werdenden Stoffwechselprodukten (Exotoxinen) und den Eiweisskörpern, die in dem Nährboden als solchem enthalten sind (Pferde-, oder Rindereiweiss etc.).

Eine völlige Trennung der Endotoxine von den Exotoxinen ist nicht gut möglich; denn eine Filtration des Bazillenrasens ist noch nicht damit gleichbedeutend, dass die Nährflüssigkeit nun die Exotoxine, der Filterrückstand die Endotoxine enthält. In einer Reinkultur gehen dauernd unzählige Bazillen zugrunde und die bei dem Zerfall des Bakterienleibes austretenden Substanzen sind die Endotoxine, welche dann in die Flüssigkeit diffundieren. Andererseits haften an den abfiltrierten Bazillen immer noch Reste der Nährbouillon etc., so dass auch Spuren von Exotoxinen mit der Kultur untrennbar verbunden bleiben.

Ferner tritt zu den Bestandteilen der Kultur noch das Material der Bakterienhülle hinzu, vor allem die Wachsmasse, welche den Tuberkelbazillen die Säurefestigkeit verleiht. Diese stellt ebenfalls ein Antigen dar und kann aus der Kultur nicht entfernt werden.

Selbstverständlich wird im tuberkulösen Herde das gleiche Nebeneinander von Tuberkelbazillenantigenen vorhanden sein, und wir müssen demnach vom Standpunkte der Immunitätsforschung aus annehmen, dass der tuberkulöse Organismus durch die Anwesenheit der Tuberkelbazillen von drei verschiedenen Antigenen dauernd immunisiert wird, den Exotoxinen, den Endotoxinen und dem Tuberkelbazillenwachs.

Folgerichtig müsste also eine Immunotherapie der Tuberkulose darauf abzielen, dass die aktive (oder passive) Immunisierung des erkrankten Körpers gleichmässig gegen alle drei Komponenten durchgeführt wird.

Es fragt sich nur, ob jede der 3 Antigenarten im Körper wirklich antigene Eigenschaften entfaltet und ob nicht noch andere Momente wie eine direkte Giftwirkung im Sinne der Gewebseinschmelzung hinzukommen, die durch eine Immunotherapie gar nicht zu treffen sind.

Von besonderer Wichtigkeit ist auch das Problem, ob die Endotoxine mehr zu fürchten sind als die Exotoxine und ob das Bazillenwachs ebenfalls die Bekämpfung lohnt.

A priori wird man wohl geneigt sein, der Bazillenhülle keine krankmachenden Eigenschaften zuzuschreiben, doch muss man auch daran denken, dass Antikörper, welche gegen das Antigen der Hülle speziell gerichtet sind, die Zerstörung der Bakterien unbedingt erleichtert werden.

Mit diesen Überlegungen sind wir mitten in den Schwierigkeiten drin, welche sich uns entgegen stellen, wenn wir die Tuberkulinwirkung wissenschaftlich analysieren wollen, und es ist klar, dass die Herstellung der einzelnen Tuberkulinpräparate der Theorie Rechnung trägt, welcher der jeweilige Autor des Präparates huldigt.

Wir werden auch sehen, dass Koch selbst systematisch versucht hat, die einzelnen Antigene auszunutzen.

Somit lassen sich die gegen Tuberkulose gerichteten immunisatorischen Mittel nach folgenden Gesichtspunkten gruppieren.

In erster Reihe stehen die Präparate, welche eine aktive Immunisierung gegen den Tuberkelbacillus und seine Derivate erstreben. Es sind die eigentlichen Tuberkuline, wie sie von Koch und anderen angegeben worden sind.

Hierzu kommt neuerdings noch das Friedmannsche Heil- und Schutzmittel, welches auf dem Prinzip beruht, den erkrankten Organismus nicht mit dem Material abgetöteter Kulturen, sondern mit lebensfähigen, angeblich dem Menschen unschädlichen Schildkrötentuberkelbazillen aktiv zu immunisieren [1]).

Den aktiv immunisierenden Substanzen stehen die sogenannte Tuberkulosesera gegenüber, welche die Antikörper fertig enthalten und eine passive Immunisierung bezwecken. Sie haben in die Augenheilkunde keinen Eingang gefunden und können hier übergangen werden.

Eine Anzahl Autoren leugnet allerdings, dass es sich bei der Tuberkulintherapie überhaupt um einen immunisatorischen Vorgang handelt, und sieht in der Anwendung der Mittel lediglich die Absicht, den Organismus gegen die Giftstoffe der Tuberkelbazillen giftfest zu machen. Eine solche Stellungnahme vereinigt sich aber nicht mit den Erfahrungen bei der Tuberkulindiagnostik, die alle Merkmale einer Antigenwirkung an sich trägt. Wir folgen daher bei unserer Darstellung dem Gedankengange, dass Tuberkulintherapie mit Immunotherapie gegen Tuberkulose gleichbedeutend ist.

Zunächst wollen wir die Tuberkuline kennen lernen.

1. Tuberkulin Koch (Alttuberkulin).

Kochs Alttuberkulin.

Ursprünglich ging Koch davon aus, wie v. Behring es bei der Gewinnung des Diphtherietoxins getan hatte, nur den flüssigen Nährboden der Kulturen zu immunisatorischen Zwecken zu verwenden, weil in diesen die Toxine (Exotoxine) der Bazillen übergehen.

Um diese zu erhalten, wurden 4 bis 6 Wochen alte Tuberkelbazillenreinkulturen samt der Nährbouillon sterilisiert und durch Filtrieren von der Flüssigkeit geschieden. Die zurückbleibende Bouillon enthält dann neben ihren eigenen Eiweissstoffen vorwiegend die Exotoxine, nebenbei

[1]) Das Friedmannsche Mittel ist noch zu wenig erprobt, als dass ich auf die Anwendung desselben hier näher eingehen könnte. Die in letzter Zeit laut gewordenen Misserfolge legen grösste Reserve dem Mittel gegenüber nahe.

auch Endotoxine zugrunde gegangener Bazillen, eventuell auch Derivate der Wachshüllen.

Jedenfalls war ein solches, aus unveränderter Nährbouillon bestehendes Tuberkulin der Ausgangspunkt der Kochschen Präparate, kam aber in dieser Form nicht in den Handel, obwohl auch heute noch die Höchster Farbwerke eine derartige Bouillon unter dem Namen Alttuberkulin T O oder Originaltuberkulin auf Verlangen liefern.

Das im Jahre 1890 herausgegebene Präparat war bereits die Modifikation des Originaltuberkulins; denn es wird so hergestellt, dass vor Trennung des Bazillenrasens von der Nährbouillon die letztere auf $^1/_{10}$ ihres Volumens im Vakuum eingedampft wird.

Durch diese Prozedur wird die Zusammensetzung des Tuberkulins selbstverständlich wesentlich verändert: bringt doch das Eindampfen das allmähliche Absterben der Bazillen und den Übergang grosser Mengen von Endotoxinen in die Flüssigkeit zustande. Ferner bringt es die Einengung natürlich mit sich, dass die Konzentration der wirksamen Substanz zunimmt. Wir können somit das Alttuberkulin in gewisser Hinsicht als das Produkt einer Extraktion der Tuberkelbazillenleiber bezeichnen.

Immerhin wird in dem Alttuberkulin die Menge der eigentlichen Exotoxine diejenige der Endotoxine überwiegen, weil die feste Hülle der Bazillenleiber der Extraktion einen nicht unbeträchtlichen Widerstand entgegensetzt.

Das Alttuberkulin erzeugt daher eine Immunität, welche sich im Prinzipe gegen die giftigen Stoffwechselprodukte der Bazillen richtet. In dieser Eigenart sah jedoch Koch eine dem Präparat noch anhängende Unvollkommenheit und er entschloss sich daher zu einer abermaligen Änderung der Herstellungsweise. So entstand im Jahre 1897 das Neutuberkulin.

2. Neutuberkulin TR.

Kochs Neutuberkulin TR.

Im Gegensatz zu dem Alttuberkulin ist bei dem Neutuberkulin der Hauptwert darauf gelegt, dass die Bazillenleiber aufgeschlossen und deren Endotoxine extrahiert werden.

Damit dies erreicht wird, werden die Kulturen von der Nährbouillon getrennt und getrocknet, dann im Mörser intensiv verrieben und in physiologischer Kochsalzlösung von neuem aufgeschwemmt. Die hierdurch entstehende Emulsion wird dann durch scharfes Zentrifugieren wiederum in die beiden Komponenten, feste Substanz und Flüssigkeit, zerlegt und

TR. und TO.

zwar bleibt in den Zentrifugenröhrchen ein Bodensatz (TR = Tuberkulin-Rückstand), während in die darüber stehende Flüssigkeit die wasserlöslichen Bestandteile der Kultur übergegangen sind (TO = Tuberkulin oben).

In dem Tuberkulin TR sind somit alle wasserlöslichen Bestandteile der Bazillen nicht mehr enthalten und, da nur der Rückstand in das Handelspräparat gelangt, entbehrt das Tuberkulin TR aller Toxine (soweit dies angeht). Aus der Schilderung seiner Herstellung geht auch hervor, dass das Tuberkulin TR keine klare Flüssigkeit wie das Alttuberkulin sein kann. Vielmehr sind die Tuberkelbazillenreste in einer 20%igen Glyzerinlösung so konserviert, dass auf 1 ccm Flüssigkeit 2 mg feste Substanz kommen. Um die wirksamen Bestandteile des Präparates richtig auszunützen, muss man daher die Flüssigkeit vor Gebrauch schütteln.

3a. Das Neutuberkulin — Bazillenemulsion (BE).

Kochs Neutuberkulin-Bazillenemulsion (BE).

Wenn wir im vorhergehenden gesehen haben, dass zur Gewinnung des Neutuberkulin TR nach dem Zentrifugieren die in den Röhrchen enthaltene Flüssigkeit (TO) absichtlich entfernt wurde, um alle Toxine und wasserlöslichen Stoffe von dem TR fernzuhalten, bedeutet die Herstellung des Neutuberkulin — Bazillenemulsion im Grunde genommen nichts anderes, als die Bereitung eines Tuberkulins, indem sowohl die wasserlöslichen Stoffe wie die festen Rückstände der Kulturen in aufgeschlossenem Zustande vertreten sind. Die Bazillenemulsion ist also eigentlich ein Gemisch von Neutuberkulin TO und Neutuberkulin TR.

Um alle wirksamen Stoffe der Kultur auszunützen, werden die durch Filtrieren gewonnenen Bazillenrasen zunächst in Pulvermühlen zu einem Staub verrieben, welcher dann wieder in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und nach erfolgter Sedimentierung zwecks Erzielung einer grösseren Haltbarkeit mit 50%igem Glyzerin versetzt wird. Somit fällt das zur Trennung von TO und TR benötigte Zentrifugieren weg und kommen alle in den Bazillen enthaltenen antigen wirkenden Stoffe gleichmässig zur Verwendung, während infolge der Filtration der Kultur vor der Verarbeitung der grösste Teil der in der Bouillon vorhandenen Eiweissstoffe und auch die in die Flüssigkeit übergegangenen Toxine in dem Präparate fehlen.

3b. Die sensibilisierte Bazillenemulsion (S.B.E.) Höchst.

Sensibilisierte Bazillenemulsion (S. B. E.) Höchst.

Das Präparat, welches auch unter dem Namen „Tuberkulose-Sero-Vaccin Höchst“ bekannt ist, wird wie folgt hergestellt. Rinder werden durch Impfung mit 0,01—0,02 g lebender Tuberkelbazillen des Typus humanus tuberkulinempfindlich gemacht. Ist die Tuberkulin-

empfindlichkeit eingetreten, so werden sie systematisch mit Tuberkulin, mit lebenden oder abgetöteten Tuberkelbazillen, mit löslichen oder unlöslichen Tuberkelbazillenderivaten irgendwelcher Art behandelt. Dadurch erzielt man ein Ansteigen des Gehaltes an komplementbindenden tuberkulösen Antikörpern im Serum der Tiere. Mit einem solchen Serum lassen sich neutrale Gemische von Alttuberkulin und Antituberkulinserum herstellen, die die Reaktion des Tuberkulins in tuberkulösen Organismus vollständig aufheben. Auch wird ein so gemischtes Alttuberkulin für die v. Pirquetsche Kutanreaktion unwirksam[1]). Ferner hat ein solches Serum bakteriolytische Kraft gegenüber Tuberkelbazillen im Pfeifferschen Versuche (intraperitoneale Probe bei Immuntieren). Wahrscheinlich hat das Serum auch eine erhebliche opsonische Kraft gegenüber Tuberkelbazillen (Ruppel [49]). Das Serum wird Tuberkulose-Serum Höchst genannt.

Tuberkulose-Serum „Höchst".

Nunmehr werden gut gewaschene und getrocknete Tuberkelbazillen vom Typus humanus (auf Wunsch auch vom Typus bovinus) mit dem frischen Tuberkuloseserum versetzt und eine Verankerung der komplementbindenden tuberkulösen Antikörper des Serums an die Bazillen vollzogen, indem man das Gemisch mehrere Tage lang bei 37° im Brutschrank lässt. Die weitere Herstellung des Präparates entspricht dann demjenigen der Bazillenemulsion BE.

Die Höchster Farbwerke liefern das Mittel in gebrauchsfähigen Verdünnungen der Emulsion von 1 : 10, 1 : 100 etc. bis 1 : 100 000 in Fläschchen von 1 ccm und 5 ccm.

Somit haftet der „Sensibilisierten Bazillenemulsion Höchst" gegenüber der Kochschen Bazillen-Emulsion der Vorteil an, dass die Tuberkelbazillen in dem Präparat nicht mehr mechanisch verrieben, sondern durch die tuberkulösen Antikörper auch durch eine Art Verdauung aufgeschlossen werden. Ob dies ein wirklicher Vorteil ist, steht dahin; denn unter Umständen geschieht dieser Aufschluss des Bakterieneiweisses auf Kosten der Wirkung als spezifisches Antigen.

4. Das albumosefreie Tuberkulin (AF.).

Kochs albumosefreies Tuberkulin AF.

Noch in seinen letzten Lebensjahren hat Robert Koch an der Herstellung eines albumosefreien Tuberkulins gearbeitet, weil die auch bei sorgfältiger Trennung der Flüssigkeit von der Kultur nicht zu vermeidende Beimengung von Eiweissstoffen der Nährbouillon zu dem Tuber-

[1]) Die Neutralisierung der Tuberkulinwirkung durch das Antituberkulinserum beweist die antigene Eigenschaft des Tuberkulins.

kulin die Möglichkeit in sich schliesst, dass die bei einer längeren Tuberkulinkur hin und wieder zu beobachtenden unvermittelten Temperatursteigerungen nicht mit der antigenen Wirkung des Tuberkulins zusammenhängen, sondern auf anaphylaktischen Erscheinungen beruhen. Benutzen wir fremdes Serum (Bouillon) als Träger des in den Körper einzuverleibenden Antigens, so muss neben der beabsichtigten Bildung von Antikörpern gegen Tuberkulose auch eine aktive Immunisierung gegen das in der Bouillon enthaltene Eiweiss eintreten. Der Körper wird somit nebenbei und zwecklos gegen ein artfremdes Serum immunisiert, so dass etwa lokale oder allgemeine Reaktionen auch in anaphylaktischen Prozessen ihren Grund haben können, welche mit der Bekämpfung der Tuberkulose an sich gar nichts zu tun haben.

Die Gefahren der Beimengung fremder Eiweisskörper zum Tuberkulin.

Koch liess daher die Kulturen auf einem eiweissfreien Nährboden wachsen und stellte in dem albumosefreien Tuberkulin AF ein Analogon zu dem Alttuberkulin her, nur mit dem Unterschiede, dass die Flüssigkeit nun lediglich die aus der Kultur stammenden Antigene enthalten konnte.

Das Tuberkulin AF ist also dem Alttuberkulin in der beabsichtigten Wirkung gleich, durch Ausschluss der nicht beabsichtigten überlegen.

Mit der Zeit hat aber die Erfahrung gelehrt, dass die Anaphylaxie gegen das Bouilloneiweiss in ihrer Tragweite überschätzt worden ist, und man ist gemeinhin zu dem billigeren Alttuberkulin zurückgekehrt, wenn man speziell mit dem Toxin der Kulturen arbeiten will.

5. Das Tuberkulin Béraneck.

Tuberkulin Béraneck.

Von Junius und dann von A. v. Hippel ist ferner ein Tuberkulin empfohlen worden, das Béraneck in Neufchâtel herstellt und von Sahli-Bern in die innere Medizin eingeführt worden ist.

Béraneck geht von dem Gedanken aus, dass in den Tuberkelgiftlösungen neben aktiv gegen Tuberkulose immunisierenden Substanzen auch solche eingeschlossen sein können, welche für die Immunisierung selbst belanglos sind und nur unnötig die giftige Eigenschaft der Flüssigkeit erhöhen. Um diese (nicht bewiesenen) Stoffe auszuschalten, lässt Béraneck die Bazillen zunächst auf albumosefreien Nährböden wachsen, trennt die Kulturen dann von der Nährflüssigkeit und extrahiert aus den Bazillenleibern mittelst 1 %iger Orthophosphorsäure die seiner Ansicht nach wirksamen Endotoxine. Diese ergeben nun vermengt mit der die Toxine beherbergenden albumosefreien Nährflüssigkeit das Tuberkulin Beraneck.

Nach Art seiner Herstellung ähnelt dieses Tuberkulin demnach einesteils dem albumosefreien Tuberkulin AF, andererseits dem Neutuberkulin TR mit dem Unterschiede, dass der Modus der Extraktion eine grössere Verdünnung der wirksamen Substanzen bedingt.

Sahli (50) sieht in dieser starken Verdünnung einen Vorteil gegenüber dem Kochschen Präparat; denn dadurch sei von der eben eine Reaktion machenden Dosis bis zur tödlichen Dosis ein grösseres Intervall vorhanden. Er schreibt: „Das Tuberkulin Béraneck ist bei Tuberkulösen gegenüber dem Kochschen Tuberkulin in weit höherem Grade spezifisch reaktionsfähig und dabei sind solche reaktive Dosen im gewöhnlichen toxikologischen Sinne, d. h. im Sinne der Lebensgefährdung, weit weniger toxisch als beim Kochschen Tuberkulin. Offenbar beruht dies darauf, dass das Tuberkulin Béraneck neben den spezifischen Substanzen viel weniger immunisatorisch wertlose toxische Verunreinigungen enthält."

Andererseits darf nicht verschwiegen werden, dass Tuberkulinlösungen ihre Wirksamkeit um so schneller verlieren, je stärker sie verdünnt und je länger sie aufbewahrt werden. Da das Tuberkulin Béraneck in einer grossen Anzahl abgestufter Verdünnungen fertig in den Handel kommt, ist auch eine etwaige Einbusse an Wirksamkeit sicher mit in Rechnung zu ziehen.

Gleich Béraneck haben noch eine Reihe anderer Forscher sich bemüht, ein gewissermassen gereinigtes Tuberkulin herzustellen. Unter anderen beruht z. B. das Prinzip des Tuberkulin Rosenbach darauf, dass auf 6—8 Wochen alten Bazillenkulturen eine Symbiose mit Trichophyton herbeigeführt wird, durch welch letztere die giftigen, labileren Molekularkomplexe der Kultur eliminiert werden sollen.

Tuberkulin Rosenbach.

Alles in allem steht jedoch Sahli und mit ihm wohl die Mehrzahl aller Kliniker auf dem Standpunkt, dass das wirksame Prinzip in allen Tuberkulinen wiederkehrt und nur die Konzentration desselben bei den einzelnen Präparaten des Handels verschieden ist.

Die Tuberkulinwirkung.

Wir haben im vorhergehenden bei der Schilderung der Darstellungsweise der Tuberkuline der Einfachheit halber vorausgesetzt, dass in den Tuberkelbazillen und ihren Derivaten Eiweisssubstanzen etc. vorhanden seien, welchen antigene Eigenschaften zukommen und deren Einführung in den gesunden oder kranken Organismus eine aktive Immunisierung gegen die Stoffe zur Folge hat.

Indessen ist die Rolle der Tuberkuline bei der Diagnose und Therapie der Tuberkulose noch keineswegs vollkommen klargestellt, und es geht uns hier so, wie auf verschiedenen anderen Gebieten der Immunitätsforschung, dass wir die Erfolge wohl sehen, aber in ihrer letzten Bedeutung nicht zu erfassen vermögen.

Wenn wir die einzelnen Ingredienzien der Tuberkulinpräparate uns näher ansehen, so stossen wir schon in dem Studium der eigentlichen Tuberkuline als der Toxine der Kulturen auf Schwierigkeiten, insofern diese von den Tuberkelbazillen gelieferten Giftstoffe sich ganz anders verhalten, als wir dies bei den Toxinen des Diphtheriebazillus, Tetanusbazillus, der Jequirityerbse etc. zu beobachten gewohnt sind.

Die serologische Wirkung der eigentlichen Toxine haben wir ja schon gelegentlich der Besprechung der Antikörper der ersten Ordnung erörtert und kennen gelernt, dass diese Stoffe, obgleich sie nicht mehr zu den Eiweissstoffen selbst zu rechnen sind, gesetzmässige antigenetische Funktionen haben. Bringt man die Toxine einem Organismus parenteral bei, so zwingt man denselben Antikörper gegen die Toxine zu bilden. Es entstehen die sogenannten Antitoxine, denen wir wiederum die Fähigkeit beilegen müssen, ihr Antigen d. h. das Toxin zu entgiften.

Tuberkulinwirkung im gesunden und tuberkulösen Organismus.

Führen wir diesen Versuch aber mit den aus den Tuberkelbazillenkulturen in die Bouillon übergegangenen Giftstoffen aus, so erhalten wir ein ganz anderes Resultat: in den gesunden Organismus einverleibt, vermögen die Tuberkuline weder Antikörper zu erzeugen, noch eine Giftwirkung zu entfalten, während sie im tuberkulösen Organismus auch in kleinen Dosen sehr charakteristische Reaktionen auslösen. Wir begegnen also hier dem interessanten Phänomen, dass ein bakterieller Giftstoff für den gesunden Körper ganz belanglos ist, für den spezifisch Erkrankten hingegen sofort als typisches Toxin wirkt. Ganz typisch ist das Tuberkulin allerdings auch im erkrankten Organismus nicht in seinem Toxinhabitus; denn auch im kranken Körper vermögen wir keine Antikörper gegen das Tuberkulin zu finden, wie dies bei Einführung eines echten Toxins doch der Fall sein müsste[1]).

Wirkung der Leibessubstanzen der Bazillen.

Die anderen Beimengungen des Tuberkulins, soweit sie als aufgeschlossene Bestandteile der Bazillenleiber in die Handelspräparate gelangen, haben jedoch im Versuche am Normaltier eine deutliche antigene Wirkung. Sowohl unter dem Einflusse der parenteralen Einverleibung abgestorbener

[1]) Allerdings haben wir in dem „Höchster Tuberkulose-Serum“ ein Antiserum gegen Tuberkulin (siehe S. 63). Die Herstellungsart dieses Antiserums entspricht jedoch nicht den bei Gewinnung von antitoxischen Heilseren üblichen.

Tuberkelbazillenkulturen, als auch unter demjenigen des Neutuberkulins TR oder der Neutuberkulin-Bazillenemulsion bildet auch der intakte Körper Antistoffe nach dem Typus der Ambozeptoren; d. h. es lassen sich nach Verlauf von ungefähr zwei bis drei Wochen im Serum der Versuchstiere Ambozeptoren mittelst des Komplementbindungsverfahrens nachweisen. Damit ist noch nicht gesagt, dass nun diese sogenannten komplementbindenden tuberkulösen Antikörper gegen das wirksame Prinzip der tuberkulösen Infektion wirklich gerichtet sind. Vielmehr muss die Möglichkeit zugelassen werden, dass die eben geschilderten Antistoffe gegenüber Eiweissstoffen des Bazillenleibes entstehen, die mit dem krankmachenden Prinzip gar nichts zu tun haben. So ist es z. B. gelungen lediglich unter Verwendung des Tuberkelbazillenwachses in dem Serum der Immuntiere komplementbindende Antikörper hervorzurufen, welche den bei Injektion von Bazillenemulsion erzeugten durchaus gleichen[1]).

Auch nach einer anderen Richtung hin erwachsen der Erforschung der Tuberkulinwirkung erhebliche Schwierigkeiten. Es will nämlich bislang nicht gelingen, die Versuchstiere wirklich gegen Tuberkulose zu immunisieren.

Ist eine Immunisierung mit Tuberkulinen möglich?

Für das Fach der Augenheilkunde hat Schieck (33) nachgewiesen, dass bei Kaninchen, welche durch Vorbehandlung mit Tuberkulin Bazillenemulsion oder mit einer Aufschwemmung abgetöteter Tuberkelbazillen einen hohen Titer an komplementbindenden tuberkulösen Antikörpern in ihrem Serum erkennen lassen, die tuberkulöse Infektion der Iris genau so angeht wie bei nicht immunisierten. Der Gehalt des Serums an tuberkulösen komplementbindenden Immunstoffen ist also nicht mit einem Schutz gegen die Infektion mit Tuberkulose identisch, wie wir dies bei anderen Infektionen bei den Immuntieren zu sehen gewohnt sind.

So stossen wir überall auf Widersprüche, und trotzdem müssen wir auf Grund der klinischen Erfahrungen annehmen, dass in den Bestandteilen der Tuberkulinpräparate Substanzen vorkommen, welche antigene Eigenschaften entfalten. Sonst wäre es gar nicht zu erklären, dass ein tuberkulöser Organismus auf die Einspritzung von Tuberkulin reagiert und dass die Tuberkulinkur Heilwirkungen erzielt.

Vielleicht hat die Unstimmigkeit zwischen Theorie und Praxis ihren Grund darin, dass wir eben vorläufig nur einige wenige Reaktionen kennen, welche uns die Anwesenheit von Antikörpern ankündigen, und dass die speziell bei der Tuberkulose wirksamen Immunstoffe sich mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden nicht aufdecken lassen. Immerhin

[1]) Siehe die Arbeit von Borrisjak, Sieber und Metalnikow. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. und exp. Therapie. Bd. 12. 65. 1912.

bleibt die befremdende Tatsache bestehen, dass eine prophylaktische Immunisierung mit Tuberkulin unmöglich ist.

Theorien der Tuberkulinreaktion.

Um das Phänomen der Unwirksamkeit dem gesunden und der Wirksamkeit dem kranken Organismus zu erklären, sind eine Anzahl Theorien aufgestellt worden, deren wesentlichste hier folgen.

Wassermann-Bruck sche Theorie.

A. v. Wassermann und C. Bruck (52) konnten mit Hilfe des Komplementbindungsverfahrens den Nachweis führen, dass nicht nur im Serum entsprechend vorbehandelter Tiere, sondern auch in tuberkulös erkrankten Organen sich ein Antikörper findet, welcher mit den Extraktivstoffen des Tuberkelbacillus Komplementbindung gibt. Die genannten Forscher nehmen daher an, dass die Zellen des kranken Organismus in unmittelbarer Nachbarschaft des tuberkulösen Herdes die Tuberkulinproduktion der Bazillen mit Bildung eines Antikörpers beantworten. Diesen nennen sie kurz Antituberkulin. Aus den Erfahrungen der Immunitätsforschung geht aber hervor, dass überall, wo ein Antigen mit seinem Antikörper in Berührung kommt, ein Bestreben zutage tritt, dass die beiden Stoffe sich gegenseitig binden und absättigen. So sei anzunehmen, dass auch zwischen dem im Herde liegenden Tuberkulin und dem in der Nachbarschaft gebildeten Antituberkulin eine dauernde Neutralisation vor sich geht. Indessen ist bei der Natur der in Rede stehenden Antikörper als Ambozeptoren eine solche nur möglich, wenn das zur Bindung nötige Komplement durch den Stoffwechsel zur Verfügung gestellt wird; denn genau so, wie im Reagenzglase ein Ambozeptor mit seinem Antigen nur verankert werden kann, wenn Komplement vorhanden ist, kann auch innerhalb des Organismus nur bei Anwesenheit des Komplements die Bindung eintreten. Die Autoren stellen sich demnach vor, dass der Austausch zwischen Tuberkulin des Herdes und Antituberkulin der Umgebung Komplement anzieht. Nach v. Wassermann und Bruck sind aber die Leukozyten die eigentlichen Träger des Komplementes und so erklären sie es, dass wir rings um den tuberkulösen Herd einen dichten Leukozytenring finden. Die Autoren folgen in dieser Hinsicht den Ansichten Metschnikoffs.

Je intensiver der Neutralisationsprozess zwischen Tuberkulin und Antituberkulin sich gestaltet, desto dichter wird der Leukozytenwall und damit die Ummauerung des tuberkulösen Herdes. Schliesslich wird der Tuberkel auf diese Art völlig von den physiologischen Beziehungen zu dem Muttergewebe getrennt und dank seiner Einkapselung nekrotisch; denn aus dem Leukozytenringe geht mit der Zeit ein schwieliges Bindegewebe hervor, welches den Bazillen die Existenzbedingungen entzieht.

Auf Grund dieser Auffassung stellen sich die Autoren die Tuberkulinwirkung nun so vor, dass das in der Umgebung der tuberkulösen

Herde entstehende Antituberkulin das in den Organismus injizierte künstlich hergestellte Tuberkulin ebenfalls an sich zieht und die schon so wie so im Gange befindliche Neutralisierung zwischen dem Tuberkulin der Bazillenherde und dem Antituberkulin eine erneute mächtige Anregung erfährt. Die Folge ist eine Verstärkung des Leukozytenwalles und Beschleunigung der Vernarbung.

Geschieht die Absättigung zwischen Tuberkulin und Antituberkulin unter dem Einflusse der Tuberkulinbehandlung zu intensiv, dann sehen wir an dem Herde die „lokale Reaktion". Wird jedoch der Prozess infolge frei gewordener Antituberkuline in die Blutbahn verlegt, dann erfolgt die Absättigung ausserhalb der tuberkulösen Herde und an die Stelle der lokalen Reaktion tritt die Allgemeinreaktion.

Man wird zugeben müssen, dass die v. Wassermann-Brucksche Theorie imstande ist, ebensowohl die Heilwirkung der Tuberkulininjektionen wie den Umstand zu erklären, dass dem gesunden Organismus das Tuberkulin nichts anhaben kann; denn, da der intakte Organismus Antituberkulin nicht beherbergt, so kann auch eine Absättigung des Tuberkulins und damit die Reaktion nicht eintreten.

Einwände gegen die Wassermann-Brucksche Theorie.

Indessen ist es sehr fraglich, ob man in dem Leukozytenwall die Folge der Komplementanhäufung sehen darf. Das Phänomen des Wanderzellenringes ist doch ein in der pathologischen Anatomie zu geläufiges Vorkommnis, wenn es gilt fremde Substanzen überhaupt unschädlich zu machen, ganz gleich, ob dabei eine Komplementbindung in Frage kommt oder nicht.

Auch die Metschnikoffsche Ansicht, dass Leukozyten Träger des Komplementes sind, hält der Kritik nicht stand; denn mittelst Thorium X aleukozytär gemachte Meerschweinchen besitzen genau die gleichen Mengen hämolytisches Komplement wie die Normaltiere. Ferner konnte Schieck (33) feststellen, dass durchaus nicht ein vermehrter Zustrom von Leukozyten in das Kammerwasser einsetzt, wenn man abgestorbene Tuberkelbazillen in die Vorderkammer von Kaninchen einbringt, deren Serum einen hohen Titer an komplementbildenden tuberkulösen Antikörpern aufweist. Dasselbe Resultat wird verzeichnet, wenn man den Versuch mit Hammelblutkörperchen in der Vorderkammer von Tieren wiederholt, welche gegen Hammelblutkörperchen immunisiert sind. Wohl tritt dann im Kammerwasser Hämolyse ein; aber eine besondere Anziehungskraft auf Leukozyten macht sich bei der Komplementbindung nicht bemerkbar.

Lysintheorie von Wolff-Eissner.

Viel wahrscheinlicher ist daher die sogenannte Lysintheorie von Wolff-Eisner, die auch Sahli mit geringen Modifikationen für richtig hält.

Nach Wolff-Eisner ist das Tuberkulin an sich ein harmloser Stoff, den erst die Berührung mit einem von dem erkrankten Organismus gebildeten tuberkulösen Antikörper giftig macht. Man muss sich vorstellen, dass unter dem Einflusse einer tuberkulösen Infektion im Körper Immunstoffe entstehen, welche eine aufschliessende und abbauende (lytische) Wirkung haben, wenn sie auf Tuberkelbazillen und deren Derivate treffen. Dass sie nebenbei Komplement binden, ist gleichgiltig, und nur der Vorgang der Zersetzung des Tuberkulins ist massgebend; denn bei dieser werden aus Tuberkelbazillen-„Splittern", die im Tuberkulin enthalten sind, erst Stoffe von der Art echter Toxine frei und somit sind die Voraussetzungen einer Immunotherapie erst gegeben, wenn durch den Antagonismus zwischen den lytischen Immunstoffen und dem künstlichen Tuberkulin Antigene in den Kreislauf geraten, welche als Toxine Antitoxine erzeugen und damit Heilwirkungen auslösen (Sahli).

Eine solche Theorie ist imstande ebensowohl die diagnostische Beweiskraft der probatorischen Tuberkulinanwendung als auch die therapeutischen Erfolge der Tuberkulinkur zu erklären.

Da nur der tuberkulöse Organismus über lytische Stoffe dem Tuberkulin gegenüber verfügt, kann auch nur im kranken Körper die Tuberkulineinspritzung eine Reaktion erzeugen und antitoxische Abwehrvorrichtungen wachrufen.

Die klinische Anwendung des Tuberkulins.

a) Die Tuberkulindiagnostik.

Die Aufgabe der Tuberkulindiagnostik kann nach zwei Seiten hin gestellt werden. Einmal kann es sich darum handeln zu konstatieren, ob ein Organismus mit Tuberkulose überhaupt Bekanntschaft gemacht hat, und zweitens, ob eine vorliegende Erkrankung tuberkulöser Art ist oder nicht.

Die erste Anforderung erfüllen die Methoden, welche auf der Erscheinung der Allergie (siehe Seite 27) fussen, die zweite diejenigen, welche an dem fraglichen Herde selbst eine lokale oder im tuberkulös erkrankten Organismus eine allgemeine Reaktion ablaufen lassen.

Die allergischen Reaktionen.

Massgebend für den Ausfall der allergischen Reaktionen ist das Verhalten derjenigen Körperstelle, welcher man Tuberkulin zu diagnostischen Zwecken einverleibt.

Es gehören daher hierzu vor allem die Pirquetsche Kutanreaktion mit ihren Abarten (Salbenreaktion von Moro etc.) und die Ophthalmoreaktion von Wolff-Eisner (Konjunktivalreaktion von Calmette).

Prinzip der allergischen Reaktionen.

Bei allen diesen Proben handelt es sich im Prinzipe darum festzustellen, ob ein Organismus die Fähigkeit hat, auf die Einverleibung von Tuberkulin sofort mit einer entzündlichen Reaktion an der Applikationsstelle zu antworten oder nicht. Tritt in kurzem Intervall die charakteristische Entzündung ein, dann war der Organismus bereits einmal tuberkulös und hat dementsprechend die Kraft akquiriert, unmittelbar im Anschluss an das Eindringen des Tuberkulins an Ort und Stelle den Kampf mit dem Antigen mittelst der Antikörper aufzunehmen. Sofort beginnt der Abbau des Antigens und die bei diesem Vorgange frei werdenden intermediären Zerfallsprodukte wirken lokal entzündungserregend.

v. Pirquet's Kutanprobe.

Die Kutanprobe nach von Pirquet wird, wie folgt, ausgeführt. Man reinigt die Innenseite des Unterarms mit Äther, träufelt dann in einem Abstande von nahezu 10 cm je einen Tropfen unverdünnten Tuberkulins (Alttuberkulins Koch) auf die vorbereitete Hautstelle und macht zunächst zwischen den beiden betropften Flecken, also auf der trockenen Haut, mit einer Impflanze oder besser mit dem von v. Pirquet besonders konstruierten Impfbohrer eine oberflächliche, nur die obersten Lymphbahnen der Haut eröffnende kleine Wunde. Darauf wird eine gleiche Wunde an den mit Tuberkulin beträufelten Hautstellen gesetzt. Eine Blutung aus der Hautwunde ist möglichst zu vermeiden.

Hierauf lässt man das Tuberkulin einige Minuten auf der geschaffenen Wunde noch stehen, tupft vorsichtig mit Watte ab und verzichtet auf die Anlegung eines Verbandes. Nach 24 und 48 Stunden wird der Unterarm revidiert. Dabei konzentriert sich die Beobachtung darauf, ob auffällige Unterschiede zwischen der in der Mitte gelegenen von Tuberkulin frei gebliebenen Wunde gegenüber den mit Tuberkulin beschickten Impfstellen zu verzeichnen sind.

Als Anhaltspunkte für die Beurteilung sollen folgende von Bandelier und Röpke[1]) empfohlenen Merkmale dienen.

Negativer Ausfall der Kutanreaktion.

Negativer Ausfall: Nach 24 Stunden sind alle 3 Wunden leicht gequollen, manchmal noch von einem kleinen unter 5 mm Durchmesser haltenden geröteten Hof umgeben. Nach 48 Stunden ist die Rötung ver-

[1]) Das Lehrbuch der spezifischen Tuberkulindiagnostik und Tuberkulosetherapie von Bandelier und Roepke (Würzburg Verlag von Kabitzsch) sei zum Studium der spezielleren Frage angelegentlichst empfohlen.

schwunden und nur ein kleiner Schorf zeigt noch an, wo die Bohrungen gesessen haben. Bekommt man nach 24 Stunden einen entzündlichen Hof über 5 mm Durchmesser, so empfehlen v. Pirquet sowie Bandelier und Roepke die Probe zu wiederholen und den Fall vorläufig als zweifelhaft zu bezeichnen. Bei der zweiten Impfung pflegen dann, wenn die Rötung mit einem positiven Ausfall der Reaktion zusammenhing, die Erscheinungen deutlicher zu werden.

Positiver Ausfall der Kutanreaktion.

Positiver Ausfall: In den meisten Fällen ist die Reaktion nach 24 Stunden gut entwickelt und nach 48 Stunden am deutlichsten. Es empfiehlt sich daher, die Patienten, wenn sie nur einmal wieder kommen können, nicht nach 24, sondern nach 48 Stunden wieder zu bestellen.

Die durch die spezifische Wirkung des Tuberkulins bedingte entzündliche Reaktion besteht in einer Hyperämie und Exsudation und präsentiert sich als eine leicht erhabene Rötung, die von der angerauhten Hautstelle ausgeht und rasch an Ausdehnung und Höhe zunimmt. Es entsteht eine Impfpapel, deren Flächen- und Höhenausdehnung individuell sehr verschieden ist, und die im Durchmesser gewöhnlich etwa 10 mm, selten bis zu 20 mm misst und nur in Ausnahmefällen bei sehr starker Reaktion bis zu 30 mm sich ausbreitet. Die Begrenzung der Papel ist (bei Bohrungen) kreisrund oder unregelmässig oder infolge kleiner Follikelschwellungen am Rande unscharf und bei intensiven Reaktionen von einem flachen, leicht bläulich-roten Hof (vakzinale Area) umgeben. Das Maximum der Reaktion pflegt 48 Stunden nach der Impfung erreicht zu sein; dann nimmt die Exsudation ab, die Rötung wird blasser, spielt ins Violette und geht meist vom 4. Tage ab allmählich in Pigmentierung über, die wochenlang sichtbar bleiben kann, dann folgt eine leichte Abschuppung der Epidermis.

Besondere Kutanreaktionen.

Von der Normalreaktion gibt es Abweichungen. So kommt eine Schnellreaktion vor, die schon nach 6—12 Stunden beginnt, gewöhnlich sehr schwach auftritt und nach 24 Stunden völlig abgelaufen ist. Als Gegensatz dazu ist die Dauerreaktion zu bezeichnen, welche nach 6—15 Stunden entsteht und als sehr ausgesprochene Papel länger als 4 Tage — bis zu 4 Wochen — bestehen bleibt.

Diagnostische Bedeutung der Pirquetschen Kutanreaktion.

Die diagnostische Bedeutung der Kutanreaktion nach v. Pirquet lässt sich dahin zusammenfassen, dass die Reaktion streng spezifisch ist. Ein positiver Ausfall ist ein untrügliches Kennzeichen, dass der Körper irgendwann und irgendwie einmal mit Tuberkelbazillen infiziert und die Haut durch die eingetretene Toxinbildung seitens eines tuberkulösen Herdes allergisch geworden ist; d. h. ihr Auftreten zeigt pathologisch-anatomisch nachweisbare (auch vernarbte und ausgeheilte) Tuberkulose an, nicht eine klinisch vorhandene. Es reagieren

also ausser den manifest Tuberkulösen auch die klinisch Nichttuberkulösen.

Der negative Ausfall der Kutanimpfung spricht im allgemeinen für Freisein von Tuberkulose. Die Kutanimpfung kann aber trotzdem bei klinisch nachweisbarer Tuberkulose negativ bleiben. Der Grund hierfür ist ein verschiedenartiger. Zunächst kann nach einer Tuberkulinkur eine Tuberkulinimmunität die Ursache sein. Dann versagt die Reaktion aber auch im Inkubationsstadium des Scharlachs etc.

Nach den Beobachtungen an der Königsberger Augenklinik muss ferner konstatiert werden, dass die Kutanreaktion negativ ausfallen und eine zur Kontrolle vorgenommene Tuberkulineinspritzung nach Koch eine charakteristische Temperatursteigerung herbeiführen kann. Wir haben dies unter 96 Fällen von Phlyktänen 3 mal erlebt.

Moros Salbenreaktion.

Moros Salbenreaktion besteht darin, dass man in die Bauch- oder Brusthaut unter mässigem Druck mit dem Finger ungefähr 1 Minute lang eine Salbe einreibt, die sich aus gleichen Teilen Kochschen Alttuberkulins und Lanolinum anhydricum zusammensetzt. Diese perkutane Probe führt bei positivem Ausfalle zur Entstehung kleiner Stippchen, Papeln oder Bläschen, die in der Regel nach 24 bis 48 Stunden sichtbar werden; doch steht sie der v. Pirquetschen Kutanreaktion an Sicherheit des Erfolges nach.

Ophthalmoreaktion. Wolff-Eisners und Konjunktivalreaktion Calmettes.

Die Ophthalmoreaktion Wolff-Eisners und die Konjunktivalreaktion Calmettes wird so ausgeführt, dass man in den Konjunktivalsack von Erwachsenen einen Tropfen 1 %iges Alttuberkulin (von Kindern ½ %iges) einträufelt. Wenn der Organismus bereits einmal mit Tuberkelbazillen in Berührung gekommen war, tritt dann eine Reaktion auf, die von einer geringen Rötung bis zu schwersten Symptomen (Chemose, Infiltrate etc.) schwanken kann. Man hat den Grad der erzeugten Reaktion absolut nicht in der Gewalt und bei Augenleiden ist die Konjunktivalreaktion unbedingt als direkt gefährlich zu verwerfen.

Die subkutane Tuberkulinprobe Kochs.

Kochs subkutane Tuberkulinprobe.

In der Schilderung von der Tuberkulinwirkung haben wir schon auseinandergesetzt, dass die Wirkung von unter die Haut gespritztem Tuberkulin nur bei Tuberkulösen zu charakteristischen Erscheinungen führt, der gesunde Organismus das Tuberkulin aber anstandslos verträgt. Die Gründe für diese Differenz sind noch nicht mit Sicherheit ermittelt und die einzelnen Theorien widerstreiten einander (siehe S. 66).

Nach Kochs Vorschrift gebraucht man zu der Probe das „Alttuberkulin", von dem man sich zweckentsprechend eine Verdünnung von 1 : 100 herstellt, so dass dann jeder Teilstrich einer Pravazspritze von 1 ccm eine Menge von 0,001 ccm Alttuberkulin darstellt.

Bevor man zur Einspritzung schreitet, ist es unbedingt erforderlich, eine genaue Temperaturmessung bei dem Patienten (innerhalb 24 Stunden mindestens 6 mal) vorzunehmen; denn es muss als Regel gelten, dass nur bei normaler Temperaturkurve die diagnostische Tuberkulinprobe vorgenommen werden darf. Ist die Kurve nicht völlig normal und zeigt sie insonderheit Temperaturerhöhungen bis zu 37,5°, so ist die Deutung einer nach der Einspritzung auftretenden Erhebung der Kurve nie einwandsfrei.

Ort der Einspritzung.

Als Ort der Einspritzung wählen wir die Haut der Brust oder des Arms. Zu warnen ist vor Injektionen in die Rückenhaut, weil die eventuell eintretende Stichreaktion dann bei Rückenlage der Patienten Schmerzen verursacht. Nicht selten kommt es nämlich auch bei Verwendung von einwandsfreiem Tuberkulin und bei völliger Asepsis zu recht intensiven Rötungen und Schwellungen an der Einstichstelle, die auf genau den gleichen allergischen Vorgängen beruhen, wie die v. Pirquetsche Kutanreaktion. Eventuell erfordern solche entzündliche Zustände die Anlegung eines feuchtwarmen Verbandes.

Stichreaktion.

Dosierung der Probeinjektion.

Die Dosis der Probeinjektion richtet sich nach dem Alter und dem Allgemeinzustande der Patienten. Bei Erwachsenen gilt folgende Regel: Die 1. Probeinjektion wird mit 0,001 ccm, die 2. mit 0,002 cm und die 3. mit 0,005 ccm Alttuberkulin vorgenommen, d. h. von der Lösung 1 : 100 werden 1, 2 und 5 Teilstriche der Pravazspritze injiziert.

Schwächliche, unterernährte Personen, sowie Kinder unter 10—14 Jahren erhalten am besten 0,0005 ccm, dann 0,001 ccm, 0,002 ccm und schliesslich, wenn nötig, 0,005 ccm.

Bei einem kräftigen Erwachsenen gestaltet sich also die Kochsche Tuberkulinprobe wie folgt.

Hergang der Kochschen Tuberkulinprobe.

Nachdem 24 Stunden lang die Temperatur beobachtet und als normal festgestellt worden ist, erhält der Patient 0,001 ccm Alttuberkulin unter die Haut injiziert. Darauf wird der Patient angewiesen, sich recht ruhig zu verhalten. Bei aufgeregten Personen ist Bettruhe angezeigt. In Intervallen von 4—5 Stunden wird die Temperatur (in der Achselhöhle) gemessen und ängstlich beobachtet, ob eine Erhebung der Kurve über 37,5° zu verzeichnen ist. Gleichzeitig wird das erkrankte Auge, die Conjunctiva etc. täglich 2 mal (am besten mit Lupenvergrösserung) untersucht, ob eine lokale Reaktion sich geltend macht. Intraokulare Leiden bedingen

Prüfung mit dem Augenspiegel, Aufnahme des Visus, bei Bestehen von Skotomen auch Aufnahme des Gesichtsfeldes.

Bleibt alles normal (resp. unverändert), so wiederholt man nach Verlauf von 2 × 24 Stunden die Einspritzung (an einer anderen Stelle der Haut!) mit 0,002 ccm Alttuberkulin, und, wenn auch hierauf sich nichts Besonderes zeigt, nach abermals 2 Tagen mit 0,005 ccm. Ergibt auch die 3. Einspritzung kein positives Resultat, so wird von weiteren Einspritzungen Abstand genommen und ein negatives Ergebnis registriert.

Sobald aber nach einer Einspritzung eine lokale oder allgemeine Reaktion zu verzeichnen ist, ist die Fortsetzung der Probeinjektionen abzubrechen und (nach Abklingen der Erscheinungen der Reaktion) mit der Tuberkulintherapie zu beginnen.

Meist kommt es zu einer Allgemeinreaktion, seltener zu einer lokalen, noch seltener zu beiden gleichzeitig.

Die allgemeine Reaktion.

Die Kennzeichen der allgemeinen Reaktion sind subjektiver und objektiver Art. Nie würde ich aber eine allgemeine Reaktion gelten lassen, die sich nur in subjektiven Symptomen äussert. Stets sind die objektiven die Hauptsache. Bei positivem Ausfall stellt sich zumeist nach 12—24 Stunden, seltener am 2. Tage ein Gefühl hochgradiger Mattigkeit ein, das sich in der Regel mit Kopfschmerzen und unangenehmen Sensationen in den Gliedern verbindet.

Die Patienten merken selbst, dass sich ein abnormer Vorgang in ihrem Körperinneren abspielt. Recht charakteristisch ist es jedoch, dass dieses Gefühl des allgemeinen Unbehagens kaum länger als 24 Stunden anhält und dann einem ausgesprochenen Wohlbefinden Platz macht. Dieses kann so angenehm sein, dass sensitive Patienten bei der Vornahme einer Tuberkulinkur direkt den Wunsch nach Reaktionen äussern.

Viel wichtiger ist das Verhalten der Temperaturkurve. Steigt dieselbe nach 12—24 Stunden unmotiviert auf 37,5° oder darüber an, dann liegt sicher eine lokale Reaktion vor. Das subjektive Gefühl des Krankseins ist damit meist verbunden. Charakteristisch ist der steile Anstieg der Kurve, die ohne Remission (oder nur mit einer die aufsteigende Linie kaum störenden Zacke) einsetzt und der schnelle Abfall, der allerdings in der Regel mit mehreren Zacken abklingt. Selten stellt sich die Temperatursteigerung erst am 2. Tage ein, und es ist dann auch die Kurve öfters nicht so typisch. Jedenfalls muss man eben mit dieser Möglichkeit rechnen und darf daher am 2. Tage nach der 1. oder 2. Einspritzung die folgende erst vornehmen, wenn der Status ein absolut unveränderter ist. Sonst kann es passieren, dass man unangenehm schwere Symptome auslöst.

Herdreaktion oder lokale Reaktion.

Von der allgemeinen Reaktion unterscheidet sich die „Herdreaktion oder lokale Reaktion“ dadurch, dass die Tuberkulinwirkung sich durch eine Steigerung der entzündlichen Vorgänge am Orte der Tuberkulose geltend macht. Je nach der Art der tuberkulösen Affektion wird daher die Herdreaktion sich verschieden gestalten, und es lassen sich nur schwer Richtlinien zur Beurteilung der Kennzeichen geben. Ein jeder Fall zeigt eben seine individuellen Verschiedenheiten, und nur die peinliche Vergleichung des Krankheitsbildes vor und nach der Einspritzung ist massgebend.

Die Zeit des Auftretens der lokalen Reaktion deckt sich mit derjenigen der Allgemeinreaktion. Wie schon ausgeführt wurde, kann die Herdreaktion auch mit einer allgemeinen Reaktion verbunden sein.

Folgende Zusammenstellung diene als Hilfsmittel zur Diagnose der Herdreaktion am Auge.

Tuberkulöse Prozesse der Conjunctiva lassen kaum eine Änderung erkennen. Es ist mir wenigstens weder aus der Literatur noch aus klinischen Beobachtungen bekannt, dass die probatorische Tuberkulininjektion bei Bindehauttuberkulose eine lokal sichtbare Reaktion geliefert hätte.

Tuberkulöse Prozesse am Hornhautrande und in der Hornhaut reagieren durch Verstärkung der ziliaren Injektion, Auftreten von Mattheit des Epithels über verdächtigen Trübungen. Das Aufschiessen von Phlyktänen oder Infiltraten ist theoretisch zwar zu erklären, kommt hie und da wohl auch zur Beobachtung, kann aber ebensogut auf einem zufälligen Zusammentreffen beruhen.

Tuberkulöse Prozesse in der Iris zeigen bei der probatorischen Tuberkulineinspritzung nicht selten neben einer Zunahme der pericornealen Injektion eine leichte Trübung des Kammerwassers und ein stärkeres Hervortreten von Gefässen an den suspekten Partien der Regenbogenhaut. Das Eintreten von Synechieen oder gar die Dissemination des Prozesses habe ich weder unter der Leitung A. v. Hippels noch bei eigenen klinischen Feststellungen beobachtet. Wohl aber kann sich die Tendenz zur Pupillenverengerung einstellen.

Tuberkulöse Prozesse des hinteren Augenabschnittes reagieren ab und zu mit einer geringen Netzhauttrübung über einem frischen chorioiditischen Herde. Blutungen und Glaskörpertrübungen wurden nicht konstatiert. Dagegen kommt es vor, dass ein zentrales Skotom in der kritischen Zeit vorübergehend an Umfang zunimmt und der Visus ebenfalls vorübergehend sinkt.

Die Auswahl und Bedeutung der diagnostischen Tuberkulin-Reaktionsmethoden.

Kutanreaktion nach v. Pirquet, Allgemeinreaktion und Herdreaktion bei dem Kochschen Verfahren stehen insofern in einer gewissen Reihenfolge, als die Kutanreaktion zwar die harmloseste Prozedur zur Feststellung einer Tuberkulose darstellt, dafür aber auch nur im kindlichen Alter der Patienten brauchbare Resultate liefert. Dann folgt an Exaktheit der Diagnose, speziell der Augenleiden, die allgemeine Reaktion und dann die lokale Herdreaktion am Auge selbst. Letztere schliesst die sicherste Beweiskraft in sich, ist aber dafür auch nicht so harmlos, wie die kutane Reaktion.

Wir werden uns daher bei Vornahme der Tuberkulindiagnostik darüber klar sein müssen, was uns der eventuelle positive Ausfall der Probe sagt und welche Gefahren er mit sich bringen kann.

Die Bedeutung der v. Pirquetschen Reaktion.

Der positive Ausfall der v. Pirquetschen Kutanprobe kündet nur an, dass der Organismus irgendwie und irgendwann einmal tuberkulös infiziert war; denn, wie schon auseinandergesetzt wurde, beruht diese Diagnostik lediglich auf der Feststellung, ob der Organismus durch Berührung mit Tuberkelbazillen oder deren Derivaten „allergisch“ gegen Tuberkulin geworden ist. Ein auf die kutane Verimpfung von Tuberkulin positiv reagierender Patient besitzt eben die Fähigkeit auf das eingeführte Antigen sofort Antikörper an Ort und Stelle zu bilden; denn das Überstehen oder das Bestehen einer tuberkulösen Affektion hat seinem Organismus dieses, dem unberührten Körper nicht eigene spezifische Reaktionsvermögen verliehen.

Mit dieser Tatsache hängt notwendigerweise zusammen, dass die Beweiskraft der v. Pirquetschen Kutanreaktion für die tuberkulöse Natur eines Augenleidens mit dem Alter des Patienten abnimmt. Die moderne pathologische Anatomie wie auch gerade der mit den Jahren zunehmende positive Ausfall der Pirquet-Reaktion haben mit Sicherheit aufgedeckt, dass der menschliche Organismus so oft Gelegenheit hat, mit Tuberkelbazillen in intensive Berührung zu kommen, dass kaum ein Erwachsener frei von den Folgen einer tuberkulösen Infektion in wissenschaftlichem Sinne gefunden wird. Die Kutanprobe ist also, wenn man so sagen will, zu fein; denn sie gibt schon einen deutlichen positiven Ausschlag, wenn die tuberkulöse Infektion viele Jahre zurückliegt und längst überwunden ist.

Anders steht es bei einem Kinde. Wenn ein fünfjähriger Patient Phlyktänen zeigt und die Kutanprobe positiv ausfällt, so ist es viel eher erlaubt einen Konnex zwischen der Tuberkulose und den Phlyktänen

anzunehmen; denn die tuberkulöse Infektion muss jüngeren Datums sein, kann nicht lange zurückliegen. Der Fehler einer falschen Diagnose ist somit nicht so leicht gegeben.

Bedeutung der Allgemeinreaktion.

Zum Unterschiede von der Kutanreaktion zeigt die allgemeine Reaktion nach Koch an, dass irgendwo im Organismus ein tuberkulöser Herd vorhanden ist. Wo sich dieser Herd allerdings befindet, bleibt den klinischen Untersuchungsmethoden überlassen festzustellen. Und das Zustandekommen der Herdreaktion am Auge schliesslich ist ein untrügliches Zeichen dafür, dass die Affektion am Auge tuberkulöser Natur ist. Sie gibt uns erst die vollkommene Sicherheit der Diagnose.

Bedeutung der Herdreaktion.

Wäre sie nicht mit einer Steigerung der entzündlichen Symptome der Erkrankung selbst verbunden, so wäre sie das idealste Mittel zur Ergründung der Ätiologie; denn die Untersuchung des Kammerwassers auf Beimengung tuberkulöser Antikörper ist selbst bei Vorhandensein schwerer Iristuberkulose vollkommen illusorisch (siehe S. 50).

Da nun aber mit der lokalen Reaktion eine, wenn auch geringe Verstärkung der lokalen Entzündung zusammenhängt, müssen wir im Interesse unserer Patienten unbedingt Vorsicht walten lassen. Im allgemeinen wird man zwar mit der Herbeiführung einer lokalen Reaktion keinen ernstlichen Schaden stiften; doch ist zuzugeben, dass ein Erzeugen einer Herdreaktion am Auge unter Umständen nicht gleichgültig für den Verlauf der Erkrankung ist.

Wollen wir daher das Für und Wider richtig abwägen, so fassen wir unsere Ansicht dahin zusammen, dass wir zwar das Auftreten einer lokalen Reaktion am Auge bei der Kochschen Tuberkulinprobe nicht nur mit in Kauf nehmen, sondern sogar als ein willkommenes, diagnostisch wertvolles Symptom begrüssen, unter keinen Umständen aber erzwingen dürfen.

Die Richtlinien für unser Vorgehen sind also die folgenden.

Die Indikationen der verschiedenen Proben.

Bei Kindern bis zu 8—10 Jahren genügt uns die v. Pirquetsche Kutanprobe. Fällt dieselbe negativ aus, dann ist es immer noch erlaubt eine vorsichtig graduierte Tuberkulineinspritzung hinterher zu schicken.

Bei Patienten über 10 Jahre ist die Kutanprobe jedoch zu wenig beweisend. Hier muss die Kochsche Probe zu Rate gezogen werden, wenn man überhaupt eine Tuberkulindiagnostik herbeiführen will.

Ist die Kochsche Probe gefährlich?

Die Frage, wenn man diese für nötig erachten soll, ist allerdings verschieden beurteilt worden. Die einen verwerfen die Probe, wenn das Augenleiden so charakteristisch ausgebildet ist, dass eine Differentialdiagnose nicht in Frage kommt. Die andern sehen von der Kochschen Probe ab, wenn die interne Untersuchung etc. das Vorhandensein einer Tuberkulose im Organismus feststellt.

In dieser Beziehung wird sich ein jeder Ophthalmologe sein Urteil selbst bilden müssen. Indessen sei es mir gestattet meine eigene Anschauung hier zum Ausdruck zu bringen.

Wenn gesagt wird, dass typische Fälle von Augentuberkulose der spezifischen Diagnostik nicht bedürfen, so muss dem entgegnet werden, dass es absolut typische Fälle, welche keine Fehldiagnose zulassen, gar nicht gibt. Mir ist speziell ein Fall von doppelseitiger Iritis mit völlig charakteristischer Knötchenbildung, dichten sulzigen Präzipitaten etc. in Erinnerung, der trotz negativem Ausfall der mehrmals wiederholten Wassermannschen Reaktion auch bei Ausführung der Kochschen Probe absolut versagte. Es kommen also knötchenförmige Iritiden vor, die weder luetischen noch tuberkulösen Ursprungs sind.

Auch in den Fällen, die an einer anderen Körperstelle eine floride oder abgelaufene Tuberkulose erkennen lassen, scheue ich nicht vor der Tuberkulinprobe; denn wenn eine Allgemeinreaktion dann auch nichts anderes besagt, als die klinische Untersuchung schon aufgedeckt hat, gewinnt man doch einen Anhaltspunkt dafür, auf welche Dosis Tuberkulin der betreffende Organismus reagiert. Man kann danach die Anfangsdosis der Kur bemessen. Ausserdem ist es ja möglich, dass auch eine lokale Reaktion uns die Wege zur exakten Diagnose zeigt.

Jedenfalls schätzt die v. Hippelsche Schule die Gefahren einer Herdreaktion nicht so hoch ein, dass man aus Furcht vor einer solchen die Vornahme einer probatorischen Tuberkulineinspritzung unterlassen sollte.

Etwas anderes ist es, wenn es sich um körperlich stark geschwächte Individuen handelt, denen man die Unanehmlichkeiten einer Reaktion gern erspart.

Und ebenso müssen wir uns unbedingt genügen lassen, wenn die Kochsche Probe eine allgemeine Reaktion auslöst. Dann noch eine lokale Reaktion durch Erhöhung der Tuberkulindosis erzwingen zu wollen, hiesse eine direkte Gefahr heraufbeschwören. Man ist lieber mit der Wahrscheinlichkeitsdiagnose zufrieden, hat ein Urteil über die Tuberkulinempfindlichkeit des Patienten erhalten und verzichtet auf die absolut sichere Diagnose durch die Herdreaktion.

Gerade bei Augenpatienten ist Vorsicht dringend geboten, und, wenn man nicht einen Patienten nach geschehener Einspritzung klinisch genau beobachten und gegebenenfalls eine auftretende lokale Reaktion sofort mit Atropin etc. bekämpfen kann, soll man lieber von der Ausführung der Kochschen Tuberkulinprobe überhaupt Abstand nehmen.

Die Tuberkulinkur.

Hat die Tuberkulindiagnostik die tuberkulöse Ätiologie einer Erkrankung aufgedeckt und ist dieselbe nicht mit anderen Mitteln schnell zu heilen, wie dies bei einigen der Skrofulose zugehörenden Augenaffektionen der Fall ist, so beginnt der zweite Teil unserer Aufgabe: die Tuberkulintherapie.

Wahl des Tuberkulinpräparates.

Man sollte meinen, dass hier vor allem die Wahl des Tuberkulinpräparates ein ausschlaggebendes Moment darstellen müsste. Dem ist aber nicht so. Schon ein Blick auf die zahlreiche vorliegende Kasuistik, auf die Veröffentlichungen der einzelnen Kliniker lehrt, dass viele Wege zum Ziel führen. Wie Sahli (50) betont, ist das wirksame Prinzip wohl in allen im Handel befindlichen eigentlichen Tuberkulinen enthalten, und es ist viel wichtiger, die Dosierung der Präparate zu kennen, als sich auf ein bestimmtes von vornherein festzulegen.

Noch in seiner neuesten, umfassenden Veröffentlichung, die über mehrere Hundert Beobachtungen referiert, hat der Schöpfer der Tuberkulintherapie der Augenkrankheiten, Arthur v. Hippel (52) betont, dass er sein Urteil über den Wert der einzelnen Tuberkulinpräparate noch nicht als ein abgeschlossenes bezeichnen kann. Die verschiedene Schwere der Erkrankungen in den einzelnen Fällen macht einen Vergleich der Wirkung der Tuberkuline unmöglich, und dem einen Patienten tut dieses, dem anderen jenes gute Dienste.

Man kann jedenfalls Kuren mit dem Alttuberkulin ebensogut wie mit dem Neutuberkulin und den Bazillenemulsionen durchführen; nur muss die Dosierung bei dem Alttuberkulin vielleicht noch exakter den individuellen Eigenheiten des Falles angepasst werden wie bei einer Bazillenemulsionkur und einer Kur mit Tuberkulin Béraneck. Alttuberkulin Koch bringt eben am leichtesten Reaktionen zu Wege und ist deshalb auch das souveräne Mittel für die diagnostische Einspritzung geblieben.

Art der Einverleibung des Tuberkulins.

Eine weitere Frage ist diejenige, wie das Tuberkulin dem kranken Organismus einverleibt werden soll.

Im allgemeinen wird man die Injektionskur wählen. Doch kommt auch noch die von Petruschky angegebene Perkutanmethode in Betracht, die Bernheimer (53) in 70 von 425 Fällen von Augentuberkulose angewandt und ausprobiert hat. Da ich über diese Art der Tuberkulinkur keine eigenen Erfahrungen besitze, halte ich mich an die Angaben Bernheimers.

Petruschkys Perkutanmethode.

Verwandt wurde das albumosefreie Tuberkulin (A F) in einer Verdünnung von 1:5 Glyzerin und zwar wurden von der Flüssigkeit je nach dem Falle, je nachdem stärkere oder schwächere Einwirkung er-

wünscht war, 1—5 Tropfen 2—3 mal in der Woche vom Patienten selbst in die Haut am Arme eingerieben.

Das Urteil Bernheimers über den Erfolg lautet: „Die genau kontrollierten Erscheinungen an den 70 Fällen, gegenüber den mit Injektionen behandelten, liessen mich die Überzeugung gewinnen, dass die perkutane Methode weniger stark wirkt; es kommt selten oder gar nicht zu Temperaturdifferenzen; dementsprechend muss sie länger angewendet werden, um dieselben oder ähnliche Erfolge zu erzielen. Sie hat aber den grossen, unschätzbaren Vorteil, dass sie mit Leichtigkeit ambulatorisch durchzuführen ist und man dabei auf die regelmässigen mehrmaligen Messungen am Tage verzichten kann. Trotzdem halte ich die perkutane Methode allein in vielen Fällen für nicht ausreichend. Ich pflege jetzt im allgemeinen so zu verfahren, dass ich die beiden Methoden kombiniere. Die Behandlung wird bei Erwachsenen durchschnittlich mit einer 4—6wöchigen Injektionskur (B. E. oder T. A. F.) begonnen, und an dieselbe, je nach dem Falle, eine länger oder kürzer dauernde perkutane Behandlung (nach Petruschky) angeschlossen. Bei Kindern, besonders bei schwächlichen, wird mit Einreibungen begonnen, und nur im Bedarfsfalle, wenn kräftigere Einwirkung erwünscht und zulässig erscheint, mit Einspritzungen fortgesetzt."

Tuberkulininjektionskur.

Wir kommen damit zur Injektionskur, über deren Nutzen die grösste Erfahrung gesammelt worden ist und die angesichts der nicht ganz befriedigenden Resultate der Perkutanmethode wohl für ernstere Fälle solange in Betracht kommt, bis die grösste Gefahr abgewendet ist.

Generelle Vorschriften für die Ausführung der Injektionskur und für die Anwendung der einzelnen Tuberkulinpräparate zu geben, hält sehr schwer; denn die Hauptkunst liegt in der strengen Anpassung der Dosen an die einzelnen Fälle.

Wenn wir eine Einspritzungskur durchführen wollen, gilt zunächst hinsichtlich der Beobachtung der Temperatur und des erkrankten Auges genau dasselbe, was schon für die diagnostischen Injektionen betont wurde: die genaueste Überwachung ist unbedingt nötig, damit jede allgemeine oder lokale Reaktion sofort erkannt und berücksichtigt werden kann. Ein Verstoss gegen diesen Grundsatz vermag irreparablen Schaden zu stiften.

In dem Kapitel über die Theorie der Tuberkulinwirkung (siehe S. 66) ist auseinandergesetzt worden, dass wir in der Beeinflussung tuberkulöser Herde durch das Mittel nicht einen Entgiftungsprozess, sondern eine Art aktiver Immunisierung zu sehen haben, welche die Auslösung der natürlichen Schutzkräfte des Organismus gegenüber dem in dem Tuberkelbazillen und ihren Produkten enthaltenen Antigen beschleunigt und

anregt. Mag man nun mit A. v. Wassermann und Bruck die im tuberkulösen Herde sich abspielenden Vorgänge als eine Absättigung zwischen Tuberkulin einerseits und komplementbindendem tuberkulösen Antikörper andrerseits betrachten, oder mit Wolff-Eisner und Sahli annehmen, dass unter dem Einflusse von Antikörpern das Tuberkulin abgebaut wird und die Abbaustoffe desselben direkt antigene Eigenschaften entfalten, immer kommt es darauf hinaus, dass ein Antagonismus zwischen Antigen und Antikörper wachgehalten wird, von dem wir uns einen günstigen Fortgang des Heilungsprozesses versprechen.

Prinzip der Dosierung.

Unsere Aufgabe bei der Dosierung der Injektionskur besteht also frag- los darin, dass wir das Tuberkulin in solchen Mengen und Intervallen in den kranken Organismus einführen, dass es gerade hinreicht, um therapeutisch wirksam zu sein und doch auch wieder nicht genügt, um reaktive Erscheinungen in dem Masse zu entfachen, dass Temperatursteigerungen einsetzen und die entzündlichen Symptome am Auge in direkt wahrnehmbarer Weise gesteigert werden; denn wir wissen aus den Lehren der Anaphylaxie, dass ein heftiges und unvermitteltes Aufeinanderprallen von Antigen und spezifischem Antikörper destruierende Wirkungen im Gewebe zeitigt und diese müssen unter allen Umständen vermieden werden. Unser Ziel muss es sein, am Ort des tuberkulösen Herdes eine reaktive Entzündung, aber keine Gewebseinschmelzung in Gang zu bringen.

Sobald wir im Verlaufe der Injektionskur eine allgemeine oder lokale Reaktion beobachten, ist dieses Symptom eine unerwünschte Komplikation und ein Zeichen dafür, dass wir dem Organismus zu viel zugemutet haben.

Als Regel muss daher gelten, dass man mit kleinen Dosen beginnt, unter sorgfältiger Überwachung der Temperaturkurve langsam steigt und, sobald eine Reaktion sich ausprägt, erst abwartet, bis dieselbe völlig abgeklungen ist, und dann mit einer Dosis die Einspritzungen fortsetzt, die der letzten Dosis gleich oder geringer gewählt werden muss.

Ort der Einspritzungen.

Der Ort der Einspritzungen wird wiederum am besten die Haut der Brust oder des Arms sein. Dringend zu warnen ist vor Tuberkulininjektionen unter die Conjunctiva; denn die Folge können allerschwerste Prozesse am erkrankten Auge sein, wie A. v. Hippel an einem auswärts behandelten Falle beobachtete. Nehmen wir an, dass in der Umgebung eines tuberkulösen Herdes im Auge tuberkulöse Antikörper irgendwelcher Art vorhanden sind, so muss die unter gleichzeitiger Setzung eines erheblichen Reizes lokal zugeführte Tuberkulinmenge die heftigsten anaphylaktischen Zustände auslösen. Es ist das dann gleichbedeutend mit der am Auge vollzogenen Reinjektion des Antigens im

sensibilisierten Organismus (siehe S. 3). Der erwähnte Fall, den ich auch mit untersuchen konnte, war ein trauriges Beispiel dieser Möglichkeit.

Nach diesen Vorausschickungen wollen wir nun zu der therapeutischen Anwendung der einzelnen Präparate übergehen und folgen dabei am besten den Vorschriften A. v. Hippels.

Verwendung von Alttuberkulin.

Nachdem die ersten Fälle mit Alttuberkulin behandelt waren, ist v. Hippel in den letzten Jahren von der Verwendung dieses Mittels vollständig zurückgekommen, da die Gefahr von Reaktionen eine zu grosse ist und die Dosierung der neueren Tuberkuline sich viel bequemer und sicherer gestaltet. Das Alttuberkulin findet daher nur noch für die diagnostische Einspritzung — und zwar ausschliessliche — Anwendung.

Anwendung von Neutuberkulin TR.

Für Neutuberkulin TR empfiehlt sich als durchschnittliche Anfangsdosis beim Erwachsenen $^1/_{5000}$ ccm oder 0,0002 ccm der Originalflüssigkeit, die mit 20% iger Glyzerinlösung entsprechend verdünnt wird. Man wird sich also für die ersten Injektionen eine Verdünnung von 2:1000 herstellen und von dieser Lösung 1 Teilstrich der Pravazschen Spritze verwenden. Jeden zweiten Tag steigt man dann um einen Teilstrich mehr, bis die volle Spitze ($^1/_{500} = 0{,}002$ ccm) bei der 10. Injektion erreicht ist. Von da ab wird die Dosis bei jeder neuen Injektion um je $^1/_{500}$ ccm (d. h. 1 Teilstrich einer Lösung 2:100) erhöht, bis man bei $^1/_{50}$ ccm angelangt ist. Nunmehr geschieht die Dosierung um je $^1/_{100}$ ccm ansteigend (d. h. je ein Teilstrich einer Verdünnung 1:10) und zwar bis $^1/_{10}$ ccm, womit nach A. v. Hippels Vorschrift das Maximum der einmaligen Einspritzung erreicht worden ist. $^1/_{10}$ der Originalflüssigkeit entspricht der immunisierenden Substanz von 1 mg Tuberkelbazillenkultur, und diese Menge rät v. Hippel nicht zu überschreiten. Dagegen kann dieselbe Dosis wöchentlich ein- oder zweimal längere Zeit gegeben werden.

Neutuberkulin-Bacillenemulsion.

Die Anwendung des Neutuberkulin-Bazillenemulsion erfordert eine Modifikation der obigen Vorschrift insofern, als es sich empfiehlt die Anfangsdosis auf $^1/_{10000}$ ccm der Originalflüssigkeit festzusetzen und bei den ersten 10 Injektionen auch immer nur um $^1/_{10000}$ ccm zu steigen. Anderenfalls kommt es nicht selten zu stärkeren allgemeinen und lokalen Reaktionen. Wir bereiten uns also zweckentsprechend zunächst eine Lösung von 1:1000 und nehmen hiervon 1, dann 2 usw. Teilstriche. Werden die ersten 10 Einspritzungen reaktionslos vertragen, so kann in den meisten Fällen bei den nächsten 10 ohne Bedenken um $^1/_{1000}$ ccm gestiegen werden. Man nimmt somit für die zweite Serie der Injektion eine Tuberkulinverdünnung 1:100. Ist die Höhe von $^1/_{100}$ ccm erreicht, so lassen sich keine allgemein gültigen Vorschriften für die Steigerung der Dosen mehr geben, weil die Patienten je nach dem Alter, der Art und Schwere des Augenleidens und ihrer allgemeinen Konstitution

ausserordentlich verschieden auf höhere Dosen der Bazillenemulsion reagieren. Wenn es sich durchsetzen lässt, ist es am einfachsten in derselben Art weiter zu steigen und nach der Dosis von 1/100 ccm um je 1/100 ccm die Dosis zu verstärken, bis 1/10 ccm erreicht sind. Man kann dann auch bis zu 1 ccm weiter gehen, meist allerdings, indem man von 1/10 ccm nicht um weitere Zehntel, sondern um Zwanzigstel Kubikzentimeter ansteigt.

Nach v. Hippels Erfahrungen kommt es ausnahmsweise, besonders bei Kindern, vor, dass die Bazillenemulsion auch in ganz kleinen Dosen nicht vertragen wird, sondern länger dauernde Rötung und Schwellung an der Einstichstelle, verbunden mit Temperatursteigerung und Rötung des Auges bewirkt, während ein anderes Tuberkulin gut vertragen wird.

Anwendung der S.B E.

Was die sensibilisierte Bazillen-Emulsion (Höchst) (S.B.E.) anlangt, so beginnt die Behandlung mit einem Teilstrich der Pravazspritze von einer Lösung 1:1000000. Die Verdünnung wird ebenso, wie die stärkeren Konzentrationen von den Höchster Farbwerken gebrauchsfertig geliefert. In Intervallen von 6—8 Tagen wird auf das 5—10 fache angestiegen. Ist man auf diese Weise zu grösseren Dosen (1 Teilstrich der Verdünnung 1:10) angelangt, so wird von nun an nur noch um die doppelte und nicht um die zehnfache Menge gestiegen; d. h. man gibt 2, 3, 4 Teilstriche, bis mit 0,5 ccm der Originalemulsion S.B.E. das Maximum erreicht wird.

Das Urteil v. Hippels über die Wirksamkeit der S.B.E. ist vorläufig noch zurückhaltend. In einem Falle erwies das Präparat sich allerdings den anderen Mitteln überlegen, doch kamen häufiger lokale Reaktionen vor.

Anwendung des TAF.

Mit dem Tuberkulin AF hat v. Hippel andere Erfahrungen gesammelt, als Bernheimer. Letzterer hält das TAF für milder als die BE, während v. Hippel im Gegenteil beobachtete, dass 4 von 5 Patienten selbst auf kleine Dosen jedesmal stark reagierten. Im allgemeinen ist das TAF ja dem Alttuberkulin auch wesensgleich, nur durch die Züchtung der Bazillen auf albumosefreien Nährböden unterschieden.

Als Anfangsdosis kann für das Tuberkulin AF 1/1000 ccm angenommen werden. Das weitere Steigen ist analog demjenigen bei den anderen Tuberkulinen Kochs.

Anwendung des Tuberkulin Béraneck.

Eine besondere Würdigung erfordert noch das Tuberkulin Béraneck, das v. Hippel in den letzten Jahren wegen der Möglichkeit starker Abstufungen bevorzugt hat. Das Mittel wird von dem Béraneckschen Laboratorium in Neuenburg (Schweiz) in gebrauchsfertigen Lösungen in den Handel gebracht[1]), und zwar bezeichnet die Lösung H das sogenannte

[1]) Ein Depot findet sich in der Universitäts-Apotheke in Göttingen.

„reine Tuberkulin“ (siehe die Herstellung S. 65). G ist halb so stark wie H, F halb so stark wie G und so weiter. Mit der Zeit hat sich die Notwendigkeit herausgestellt über die Verdünnung A (= $^1/_{128}$ H) noch hinauszugehen und demzufolge gibt es noch A/2, A/4, A/8 bis A/256. A/256 würde also gleich H/22768 sein und stellt mithin eine ungemein starke Verdünnung des ohnehin dem Kochschen Tuberkulin an Konzentration nachstehenden Originalpräparats dar.

Bei der Bemessung der Anfangsdosis ist das Verhalten der Patienten bei der Probeeinspritzung mit Alttuberkulin massgebend. Reagiert ein Erwachsener bereits auf 0,001 A.T., so ist es ratsam die Behandlung mit 1 Teilstrich A/8 zu beginnen und nach jedem 2. oder 3. Tage um 1 Teilstrich zu steigen. Ist man bis zu 10 Teilstrichen gelangt, so geht man zu A/4 über und darf, wenn der Patient bisher die Einspritzungen reaktionslos vertrug, gleich mit 2 Teilstrichen A/4 beginnen, aber wieder immer nur um 1 Teilstrich steigen. In derselben Weise sind der Reihe nach die stärkeren Lösungen anzuwenden, bis der tuberkulöse Prozess geheilt ist. Nicht immer ist es nötig bis zur Lösung H aufzusteigen, doch empfiehlt v. Hippel dringend dies zu tun, wenn ein schwerer Fall vorliegt. Selbst wenn das Auge schon ganz reizlos zu sein scheint, darf in derartigen Fällen die Injektionskur nicht vorzeitig unterbrochen werden, weil Rezidive um so häufiger sind, je früher man mit den Tuberkulininjektionen aufhört.

Wenn ein Patient bei den Probeeinspritzungen erst bei 0,002 oder 0,005 ccm AT reagiert, so kann man unbedenklich die Kur mit 1 Teilstrich der Lösung A beginnen. Bei Kindern unter 10 Jahren empfiehlt v. Hippel mit der Lösung A/64, eventuell A/128 den Anfang zu machen.

Erschwerung der Tuberkulinkur.

Nach den Erfahrungen Bernheimers kann eine Tuberkulinkur bei Patienten mit allgemeiner skrofulöser oder lymphatischer Diathese unter Umständen schwere Exsudationen und Drüsenvereiterungen auslösen. Indessen ist dies keine Kontraindikation zur Vornahme der Kur, nur ist es geboten, die exsudative Diathese sorgfältig mitzubehandeln. Vor allem bei Mischinfektionen mit Staphylokokken oder Streptokokken bleibt der Erfolg der Tuberkulinkur allerdings dann zunächst aus, um erst deutlich in die Erscheinung zu treten, wenn durch zweckmässige Therapie der Diathese oder Entfernung der Eiterquelle in der Gestalt einer vereiterten Drüse das Hindernis ausgeschaltet wird.

Exsudative Diathese. Drüsenvereiterung.

Bernheimer schreibt: „Es ist sehr notwendig auf die Komplikationen besonders zu achten. Beim Vorherrschen solcher Eiterherde wird auch die Beeinflussung der tuberkulösen Herde durch die spezifische Behandlung stark beeinträchtigt, so dass manchmal jede Reaktion und Wirkung ausbleibt. Es hängt dies wahrscheinlich davon ab, wie sehr die Staphylo- oder Streptokokkeninvasion in den einzelnen Fällen überwiegt und die

von ihnen erzeugten Toxine vorherrschen. Wird diese Mischinfektion nicht beachtet, so kann nicht nur die Wirkung der Tuberkulinbehandlung ausbleiben, sondern man läuft auch Gefahr, den richtigen Zeitpunkt zur Verhütung schwerer eitriger Schädigungen des Auges zu versäumen. Es ist ganz auffallend, wie einige Zeit nach Beseitigung des Eiterherdes die früher ausgebliebene Allgemeinreaktion auf Tuberkulin einsetzt und sich die günstige Beeinflussung der lokalen Erkrankung des Auges und des Allgemeinbefindens bemerkbar macht".

Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin.

Ein weiteres Hindernis für die Durchführung einer Tuberkulinkur ist das Auftreten der sogenannten Überempfindlichkeit gegen das Tuberkulin. Es wird ab und zu beobachtet, dass Patienten, die eine lange Tuberkulinkur schon anstandslos vertragen haben, dann unvermittelt auf dasselbe Tuberkulinpräparat und dieselbe Dosis allgemein oder lokal mehrweniger heftig reagieren. Macht man in solchen Fällen den Versuch mit der Dosis noch weiter herunterzugehen, so erneuern sich trotzdem die Reaktionen und zwingen die Kur zu unterbrechen. Man muss dann entweder für eine Anzahl von Monaten die Tuberkulininjektionen überhaupt meiden oder, wenn der Fall dringend ist, zusehen, ob ein Wechsel in dem Präparat zum Erfolg führt. Hat man z. B. eine Überempfindlichkeit gegen Neutuberkulin B. E. zu verzeichnen, so kann man den Versuch machen, ob Tuberkulin A. F. oder Béraneck in niederer Dosis vertragen wird. Im allgemeinen wird es dann ratsam sein, ein Präparat zu wählen, das dem ursprünglich angewandten möglichst unähnlich ist, indem man sich von der Vorstellung leiten lässt, dass der Organismus gegen eine besondere Antigenart überempfindlich geworden ist, die in dem neu gewählten Mittel nicht vertreten ist.

Rezidivbehandlung.

Eine schwierige und noch nicht gelöste Aufgabe stellt die Verhütung der Rezidive dar. Selbst eine mit grosser Geduld und über viele Monate fortgesetzte Tuberkulinkur bietet — das wissen wir leider nur zu genau — keine Sicherheit, dass nicht ein Rezidiv eintritt und der Erfolg der wirksamen Behandlung von neuem in Frage gestellt wird. Nach den Kenntnissen, die wir über die Wirkung des Tuberkulins besitzen, kann dies auch nicht wunderbar sein; denn wir wissen ja, dass eine prophylaktische Immunisierung gegen Tuberkulose zurzeit nicht möglich ist. Damit hängt natürlich zusammen, dass ein reichlich mit Tuberkulin behandelter Organismus einer neuen Infektion mit Tuberkelbazillen genau so zugänglich sein muss, wie ein gar nicht behandelter.

Der einzige Schutz gegen Rezidive besteht in einer möglichst lange und konsequent durchgeführten Kur; denn die Rückfälle sind entschieden um so häufiger, je früher mit den Einspritzungen aufgehört wird. Gewiss ist auch Bernheimer zuzustimmen, dass stets auch, ohne dass

Rückfälle eintreten, nach 3—6 oder mehr Monaten Wiederholungskuren vorgenommen werden sollen. Indessen scheitert die Bemühung des Arztes hier meist an äusseren Umständen. Sollte sich die Perkutanmethode Petruschkys dauernd als brauchbar erweisen, so würde sie vielleicht speziell für die Nachbehandlung und Wiederholung einer Tuberkulinkur in Frage kommen.

Wenn aber ein Rezidiv ausgebrochen ist, möchte wohl in allen Fällen eine Wiederholung der Injektionskur am Platze sein. Man kann dazu, wenn es angeht, dasjenige Präparat wieder nehmen, welches zur ersten Kur sich brauchbar erwiesen hat. v. Hippel hat auch den Versuch gemacht zur Rezidivtherapie ein anderes Mittel heranzuziehen, hat davon aber keine besseren Resultate gesehen, als wenn er das frühere Tuberkulin nahm.

Die Anfangsdosis bei der Behandlung der Rückfälle richtet sich im wesentlichen nach der Zeit, die seit der letzten Kur verstrichen ist. Wenn dieselbe mehrere Monate beträgt, ist es immer empfehlenswert von vorn wieder zu beginnen, weil man dann erst später bei den hohen Dosen anlangt. Nur, wenn die Zeit seit der Beendigung der letzten Kur zu kurz ist, sieht man sich genötigt, mit einer mittleren Dosis anzufangen. Eine ganz geringe Dosis würde dann wirkungslos sein, weil der Organismus schon an das Vielfache derselben gewöhnt ist.

b) Die Syphilis des Auges.

Da die Reinzüchtung des Syphiliserregers noch auf erhebliche Schwierigkeiten stösst und nicht wie diejenige des Tuberkelbazillus auf Bouillon möglich ist, kann die Immunitätsforschung bislang von den Spirochätenkulturen und ihren Stoffwechselprodukten nicht den Gebrauch machen, den wir an den Tuberkulinen eben studiert haben.

Trotzdem ist es gelungen die Methoden der Serologie auch auf die Luesdiagnose auszudehnen, wenn schon eine Immunisierung gegen Syphilis vorläufig nicht durchführbar ist. Und auch die spezifische Luesdiagnose befindet sich erst in den Anfängen; denn die Wassermannsche Reaktion ist, wie wir sehen werden, keineswegs eine spezifische Luesdiagnose und die Luetinprobe Noguchis harrt noch ihrer Ausarbeitung.

Die Wassermannsche Reaktion.

Wassermannsche Reaktion.

Der Vorläufer der Wassermannschen Reaktion ist der Komplementbindungversuch von Bordet und Gengou, welche mit demselben den Nachweis komplementbindender tuberkulöser Antikörper

erbringen konnten. A. v. Wassermann und seine Mitarbeiter übertrugen die Lehren dieses Versuches auf die Syphilis und schufen damit die bekannte Syphilisdiagnostik.

Die Überlegungen v. Wassermann gingen dabei von dem Standpunkte aus, dass im Blute Syphilitischer unter dem Einflusse des Antigens der Spirochäten spezifische Antikörper kreisen, welche Komplementbindung geben, wenn Spirochätenantigen in den Komplementbindungsversuch eingesetzt wird. (Siehe die Prinzipien des Versuches S. 20). In der Tat zeigte es sich, dass der Versuch ein positives Resultat gab, wenn an Stelle des vorläufig noch nicht darstellbaren reinen Spirochätenantigens ein alkoholischer Leberextrakt von hereditär syphilitischen Föten genommen wurde. Nur die Sera der Syphilitiker gaben eine Komplementbindung mit diesem Extrakt, die nichtluetischen Sera jedoch nicht, und hiermit schien die Wassermannsche Theorie bestätigt.

Einwände gegen die Spezifität der Wassermannschen Reaktion.

Indessen stellte sich bald heraus, dass die Wassermannsche Reaktion insofern unmöglich eine spezifische sein kann, als es sich um Antikörper handeln soll, die sich gegen das Eiweiss oder das Antigen richtet, welche in den Spirochäten und deren Stoffwechselprodukten enthalten sind. Wäre dies der Fall, so dürfte selbstverständlich nur das Serum der Luetiker reagieren und nur, wenn man einen Extrakt eines luetischen Organs als Antigen in den Versuch einstellt, ein positives Ergebnis erzielt werden. Dem ist jedoch nicht so; denn die fortgesetzten Untersuchungen und die allgemeine Anwendung der Methode in zahlreichen Laboratorien haben die Tatsache mit Sicherheit ergeben, dass die Reaktion ebenso positiv ausfällt, wenn man an Stelle der luetischen Organextrakte einesteils alkoholfreie Extrakte des normalen Herzmuskels, ja sogar Lezithin, oleinsaures Natron und gallensaure Salze als Antigen nimmt und an Stelle des luetischen Serums andernteils ein solches von Patienten mit Frambösie, Lepra, Malaria oder Scharlach einsetzt.

Erklärung Wassermanns.

Der eigentliche Zusammenhang der Wassermannschen Reaktion ist somit noch nicht einwandsfrei geklärt. v. Wassermann selbst glaubt, dass die Reaktion trotz aller gegenteiligen Erfahrungen eine spezifische ist, und zwar soll die Spirochäte ein Antigen enthalten, das zwar auch in anderen Stoffen vorkommt und speziell denjenigen des Erregers der Frambösie, Lepra, Malaria und Scharlachs nahesteht. Daraus erkläre sich, dass auch andere Stoffe als Antigen und Sera anderer Erkrankungen als antikörperhaltige Flüssigkeiten einen positiven Ausschlag gäben, doch sei das spezifische Antigen in den luetischen Organextrakten am konzentriertesten vorhanden, weil eben hierin das Molekül der Spirochäte pallida vor allem suspendiert sei.

Andere wiederum glauben, dass die Tauglichkeit der luetischen Organ-

extrakte gar nicht auf dem Gehalt an Spirochäten-Antigen beruht, sondern dass unter dem Einfluss der Spirochäten die Organe durch Gewebszerfall einen Körper lipoider Natur frei werden lassen, welcher in die alkoholischen Extrakte übergehe. Gleichzeitig antworte der Organismus eines Syphilitischen durch Bildung von Antikörpern auf das Entstehen solcher lipoider Stoffe und werde daher das Serum für den Versuch tauglich. Daraus erkläre sich, dass auch normale Organe, aus denen dieser lipoide Stoff extrahiert werden könne, als Antigen Verwendung finden könnten und bei Krankheiten, die zu einem besonderen Gewebszerfall führen, das Serum ebenfalls die Antikörper enthalte.

Annahme lipoider Substanzen als Antigen.

Unbeschadet dieser theoretischen Unstimmigkeiten ist die Wassermannsche Reaktion jedoch, wie allgemein bekannt, ein hervorragendes diagnostisches Hilfsmittel für die Klinik der Syphilis. Sie hat unbestreitbare Beweiskraft, wenn man die oben angeführten Erkrankungen ausschalten kann. Da Frambösie, Lepra und Malaria selten vorkommen und Scharlach zu differentialdiagnostischen Verwechslungen keinen Anlass geben kann, ist die Entscheidung durch die Reaktion eine relativ sichere.

Im allgemeinen kann angenommen werden, dass ungefähr 5 Wochen nach der luetischen Infektion verstreichen müssen, bevor das Ergebnis der Wassermannschen Reaktion ein positives wird. Solange die Syphilis floride Symptome zeigt, bleibt dieses Ergebnis auch positiv. Die charakteristischen, dem Ausschlag gebenden Stoffe des Serums, finden sich bei Paralyse auch im Liquor cerebrospinalis (Much-Nonne). Ebenso, wenn auch nicht ständig, erscheinen sie im Liquor der Tabiker.

Dagegen sind die Versuche, die fraglichen Stoffe im Kammerwasser bei luetischen Augenleiden nachzuweisen, ebenso fehlgeschlagen wie diejenigen in Fällen von Iristuberkulose (siehe S. 50).

Noguchis Luetinreaktion.

Noguchis Luetinreaktion.

Der Gedankengang, welcher der v. Pirquetschen Kutanreaktion bei Tuberkulose zugrunde liegt, lässt sich selbstverständlich auch auf die Luesdiagnose übertragen, sobald ein Antigenderivat der Spirochäten gefunden wird, welches seiner infektiösen Wirkung entkleidet ist und trotzdem die typischen antigenen Eigenschaften des Spirochäteneiweisses entfaltet. Ja, es muss sogar angenommen werden, dass eine allergische Reaktion bei der Lues noch viel brauchbarere Resultate liefern wird als bei der Tuberkulose, weil die luetische Infektion viel länger haftet und die Umstimmung eine intensivere sein dürfte. Auch kommt bei der Diagnose auf Lues das Moment der geringen Beweiskraft der Reaktion im vorgeschrittenen Alter deswegen nicht in Frage, weil es zwar ziemlich

gleichgültig ist, ob ein Individuum vor Jahren eine geringe tuberkulöse Infektion überstanden hat, der Nachweis einer veralteten syphilitischen Infektion aber niemals an Bedeutung verliert.

Das Ziel einer allergischen Syphilisdiagnose ist daher schon von verschiedenen Seiten angestrebt worden und unter anderen hat Meierowsky (54) dasselbe dadurch zu erreichen versucht, dass er analog der Calmetteschen Konjunktivalreaktion den Extrakt luetischer Organe in den Bindehautsack von Patienten einträufelte und zusah, ob bei Syphilitischen eine Reizung des Auges zu verzeichnen war. Die Ergebnisse waren wenig befriedigend.

Neuerdings hat nun Noguchi (55) die Arbeiten an einer geeigneten Methode wieder aufgenommen und ein Präparat geschaffen, welches bessere Dienste leisten soll als der luetische Organextrakt. Das „Luetin", wie der Autor das Impfmaterial nennt, zeichnet sich vor dem letzteren dadurch aus, dass es wirklich von Spirochäten gewonnen ist, ermöglicht aber leider immer noch nicht mit reinem Antigen in unschädlicher Form die Reaktion auszuführen.

Der Schilderung von A. Löwenstein (56), welcher unter Elschnigs Leitung Versuche mit dem Luetin in der Prager Augenklinik anstellte, entnehme ich folgendes.

Herstellung des Luetins.

Die Herstellung des Mittels erfolgt durch Kultivierung der Spirochäten auf einem Nährboden, welcher sich aus einer Mischung von $^2/_3$ alkalischem Agar, $^1/_3$ menschlichen Aszites und eines Stückchen frischen menschlichen Gewebes (Niere) zusammensetzt. Der von Spirochäten reichlich durchwucherte Aszites-Agar wird dann im Mörser verrieben und mit der über dem Agar stehenden, ebenfalls viele Spirochäten enthaltenden Flüssigkeit versetzt. Die Emulsion wird hierauf der Einwirkung einer Temperatur von 60° eine Stunde lang unterworfen und durch Hinzufügen von 5%igem Phenol haltbar gemacht. Beide Manipulationen sollen das Material der Infektiosität berauben.

Technik der Probeimpfung.

Was die Verimpfung des Luetins selbst anlangt, so unterscheidet sich dieselbe prinzipiell nicht von der v. Pirquetschen Kutanreaktion; nur wird die Kontrolle durch Verwendung der Nährbodenemulsion ohne Spirochätenbeimengung vollzogen, weil es ja keineswegs gleichgültig ist, welche Folgen schon das Material des komplizierten Nährbodens allein bei Inokulation in die Haut hervorruft. Tatsächlich wird der Aszites-Agar auch gar nicht von allen Patienten ohne Eintreten einer lokalen Entzündung vertragen und die Haut mancher Nichtsyphilitiker antwortet auf die Impfung bereits mit einer heftigen Reaktion, welche lediglich von dem Nährboden, nicht aber von dem Spirochäten-Antigen herrührt. So kommt es leicht vor, dass sich der Unterschied zwischen positivem und

negativem Ausfall der Probe verwischt, und trotz aller Anerkennung der Leistungsfähigkeit der Reaktion in einer Anzahl von Fällen vermag A. Löwenstein dem Mittel vorläufig eine nur beschränkte Anwendungsmöglichkeit zuzusprechen[1]).

Vielleicht lassen sich diese Übelstände ausschalten, wenn man wieder zu Organextrakten zurückkehrt und als Applikationsstelle die Haut wählt. So will Rudolf Müller (57) bei Verwendung frischer Drüsenextrakte Syphilitischer gute Resultate bekommen haben, und zwar, wie er mir brieflich mitteilte, speziell bei Keratitis parenchymatosa.

Alles in allem befinden wir uns aber noch in den ersten Stadien der Versuche, und man wird solange nicht von einer exakten allergischen Reaktion der Syphilis sprechen können, als es nicht gelingt die Spirochäten auf einem einfach zusammengesetzten flüssigen Nährboden wachsen zu lassen, in welchen die Toxine oder dgl. abgeschieden werden können. Erst, wenn wir ein Präparat in den Händen haben, welches dem Tuberkulin oder dem Diphtherietoxin nachgebildet ist, werden die Versuche einer spezifischen Diagnose der Lues von Erfolg gekrönt sein. Vielleicht wird dann auch die Zeit gekommen sein, eine aktive Immunisierung gegen Lues anzubahnen.

c) Die Erkrankungen der Bindehaut.

Die leichte Zugänglichkeit des Bindehautsackes bringt es mit sich, dass sich in den Taschen und Buchten desselben verhältnismässig oft infektiöse Keime fangen und Stoffe hineingelangen, welche zu den Toxinen zählen. In beiden Fällen kommt die Schleimhautoberfläche mit fremdartigen Antigenen in Berührung, und es ist wissenschaftlich konsequent, den Wirkungen der Antigene durch aktive oder passive Immunisierung des Organismus oder der befallenen Konjunktiva zu begegnen.

Andererseits ist aber der Konjunktivalsack auch chemischen Mitteln, Adstringentien und Antisepticis ohne weiteres ausgeliefert, so dass man mit der bequemen Instillationstherapie und den Ausspülungen des Sackes in den meisten Fällen zum Ziele kommt. Bei der Harmlosigkeit vieler Konjunktivalaffektionen wird man sich daher kaum zu der zeitraubenden und kostspieligen Immunotherapie entschliessen.

Indessen gibt es genug Fälle, bei denen man für die Lieferung eines prompt wirkenden spezifischen Mittels dankbar wäre, weil die gewöhnlichen Zink- oder Argentumtropfen auf die Dauer versagen und die Prozesse nach anfänglicher Besserung fortgesetzt rezidivieren.

---

[1]) Das Luetin ist noch nicht im Handel zu haben.

Gelänge es in solchen Fällen, den Erreger direkt zu treffen und durch aktive oder passive Immunisierung den Organismus gegen die Wirkungen des Erregers zu schützen, so würde man wohl die Unbequemlichkeiten der Immunotherapie mit in Kauf nehmen.

Anders liegt die Sache bei schweren akuten und chronischen Affektionen der Bindehaut, welche dem Augapfel selbst durch Schädigung der Hornhaut gefährlich werden können. Dann wird die Ausübung einer Immunotherapie zur Pflicht, vorausgesetzt, dass für den speziellen Erreger eine solche bislang möglich ist.

Conjunctivitis diphtherica.

Allen Erkrankungen voran steht hier die Conjunctivitis pseudomembranacea auf Basis der Infektion mit Diphtheriebazillen, gegen welche wir in dem v. Behringschen Diphtherieheilserum ein ausserordentlich wirksames und zuverlässiges spezifisches Mittel besitzen.

Wir wissen, dass die Pseudomembranen, resp. die Fibrinausscheidungen innerhalb der Bindehaut durch die Toxine der Diphtheriebazillen hervorgerufen werden und dass die letzte Ursache in der Ätzwirkung derselben zu suchen ist; können wir doch mit chemischen Ätzmitteln genau die gleichen Reaktionen der Bindehaut künstlich herbeiführen. Toxine sind aber Antigene und rufen als solche im Serum Antikörper nach dem Typus der Antitoxine (siehe S. 13) hervor, welche die Toxine durch Bindung absättigen und unschädlich machen. Ein durch parenterale Einverleibung von Diphtherietoxin gewonnenes, an Diphtherieantitoxin reiches Immunserum eines Tieres (Pferdes) wird daher imstande sein, das in der diphtherisch erkrankten Konjunktiva liegende Diphtherietoxin zu binden und von der Verankerung an den Rezeptoren des Gewebes abzuhalten.

Das Diphtherieheilserum ist ein derartiges Immunserum, welches in verschiedener, nach Antitoxineinheiten graduierter Wirksamkeit im Handel zu haben und jederzeit anwendbar ist, wenn nicht die Gefahr besteht, dass der zu behandelnde Organismus durch eine vorhergehende Seruminjektion bereits gegen Pferdeserum sensibilisiert ist und mit anaphylaktischen Reaktionen zu antworten droht. (Siehe S. 24).

Dosierung des Diphtherieheilserums.

Es fragt sich nur, in welchen Mengen die Immunitätseinheiten gegeben werden sollen und welcher Weg für die Zufuhr des Antitoxins der richtige ist.

Man bezeichnet nach dem Usus 600 I.E. als einfache, 1200 I.E. als doppelte und 1500 I.E. als dreifache Heildosis.

Indessen sind diese Zahlen als Dosis willkürlich gewählt, und je nach der Schwere des Falles und der Zeit, welche seit dem Ausbruche der Erkrankung verstrichen ist, muss die Dosis variiert werden. Namentlich die Dauer der Erkrankung spielt eine wichtige Rolle, insofern es nur

bei ganz frischen Fällen noch möglich ist, das bereits an das Gewebe verankerte Diphtherietoxin an die Antikörper zu binden, und mit der Länge der Zeit die Verankerung an das Gewebe immer inniger, ja untrennbar wird. Immerhin verhindert die Serumtherapie dann, dass neu abgesondertes Gift wiederum Schaden stiftet.

Nach dem Gesagten lässt sich eine allgemein gültige Dosierung nicht vorschreiben, doch dürfte es empfehlenswert sein, unter 1500 IE. nicht herunterzugehen und als Durchschnittsdosis 1500 bis 3000 IE. zu verwenden.

v. Behrings Toxin-Antitoxin-Gemisch.

Das neue v. Behringsche Toxin-Antitoxingemisch, welches aktive Immunisierung mit der passiven verbindet, ist bislang noch nicht im Handel zu haben und für die Konjunktivaldiphtherie meines Wissens noch nicht ausprobiert.

Anwendung des Diphtherieheilserums.

Die Anwendung erfolgt genau wie bei der Bekämpfung der Diphtherie des Rachens mittelst subkutaner Injektionen, weil die in die Tiefe des Gewebes gedrungenen Toxine bei Bepinselung der erkrankten Stelle nicht erreicht und die antitoxischen Antikörper von der Blutbahn aus intensiver mit dem Antigen in Berührung gebracht werden.

Immunodiagnostik und -therapie der Blennorrhöe.

Was die Augenblennorrhöe anlangt, so ist die Immunitätsforschung ebensowohl für die Zwecke der Diagnostik als auch für diejenigen der Therapie dienstbar gemacht worden.

Bekanntlich macht die Differenzierung der Meningo- von den Gonokokken von den Mikrokokken catarrh. sowie anderen gramnegativen Diplokokken unter Umständen erhebliche Schwierigkeiten, und man hat deswegen versucht, die einzelnen Bakterienarten durch Auswertung im Präzipitierungs-, Agglutinierungs- und Komplementbindungsversuche zu identifizieren, indem man die Keime als Antigen mit Antiseris von bekannter Herkunft zusammenbrachte. Die Versuche sind indessen wenig befriedigend ausgefallen, weil schon die einzelnen Stämme der Gonokokken etc. so individuell verschiedene biologische Eigenschaften zeigen, dass ein auf einen bestimmten Stamm eingestelltes Antiserum anderen Stämmen gegenüber versagt, polyvalente Sera aber eine Trennung der Bakterienkategorien unmöglich machen [1]).

Gonokokkenvakzin bei Trachom.

[1]) Reiter (Vakzinetherapie und Vakzinediagnostik, Enke Stuttgart 1913) benutzt zur Diagnose der Urethritis gonorrhoica, der Oophoritis gonorrhoica etc. ein nach besonderer Vorschrift hergestelltes Gonovakzin, welches aus mindestens 6 verschiedenen Stämmen bereitet wird und subkutan zur Einspritzung gelangt. Bei positivem Ausfall entsteht eine lokale allergische Reaktion an der Stichstelle und eine Reizung der erkrankten Schleimhaut. Versuche, welche Reiter mit seinem Gonovakzin bei frischen Fällen von Trachom anstellte, ergaben keine Zunahme der entzündlichen Symptome der Bindehaut und der Autor schliesst aus diesem negativen Ausfall, dass die Herzogsche Theorie von der Identität der Trachom-Einschlusskörperchen mit Gonokokken im Frühstadium der Ausbildung hinfällig ist.

Für die Immunotherapie käme die aktive Immunisierung mit unschädlich gemachten Gonokokkenemulsionen (Gonokokkenvakzinen) einesteils, die passive mit Gonokokkenseren andernteils in Frage.

Beide Wege sind beschritten worden, ohne einen durchschlagenden Erfolg zu gewährleisten, wohl deswegen, weil sich auch für die therapeutischen Bestrebungen die individuelle Verschiedenheit der einzelnen Gonokokkenstämme störend bemerkbar macht.

Für das Trachom ist natürlich eine spezifische Immunotherapie solange unmöglich, wie uns der Erreger des Leidens unbekannt ist. Und doch hat auch für die Behandlung des Trachoms die Anwendung der Lehren der Immunitätsforschung insofern fruchtbringend gewirkt, als es nach den klassischen Studien Römers (58) möglich wurde, eine exakte Jequiritytherapie durchzuführen. Römers Jequirity-therapie bei Trachom.

Leider sind die klinischen Erfolge hinter den Erwartungen zurückgeblieben, indem es sich gezeigt hat, dass der Jequirityerbse nicht die Heilkraft gegen Trachom innewohnt, welche man seit de Weckers Veröffentlichung im Jahre 1882 dem Infuse derselben zuschrieb. Römers Verdienst, die Jequiritytherapie auf eine wissenschaftlich begründete Basis gestellt und gefahrlos gestaltet zu haben, wird durch diese Wendung der Dinge nicht im mindesten geschmälert.

Bei der von de Wecker empfohlenen Behandlung wird, wie bekannt, aus der Jequiritybohne ein Infus bereitet, welcher auf die Bindehaut aufgepinselt eine „Ophthalmia purulenta krupöser Natur erzeugt, deren Intensität man nach der Ansicht des Autors je nach der Zahl der Waschungen und Stärke der Infusion dosieren kann". Auch sollte „die Ophthalmia jequiritica die Granulationen ohne Zweifel rasch heilen und die Cornea während des Bestehens derselben keinerlei Gefahr laufen". Dass dieses letztere nicht zutrifft, sondern weder eine sichere Heilung noch eine gefahrlose Therapie den Tatsachen entspricht, hat schon bald nach Empfehlung des Mittels A. v. Hippel erwiesen, und so kam es, dass durch zahlreiche Beobachtungen von unglücklich verlaufenen Fällen die ganze Jequiritytherapie allmählich in Misskredit geriet und verlassen wurde.

So standen die Dinge, als Römer seine Untersuchungen aufnahm. Als Ausgangspunkt diente ihm nicht der Infus der Jequiritybohne, sondern das aus demselben isolierbare wirksame Prinzip in Gestalt des Abrins, eines pflanzlichen Toxins, welches aus Abrus praecatorius (i. e. das Synonym der Jequiritypflanze) rein dargestellt werden kann. Dieses Toxin ist in serologischer Hinsicht ein voll wirksames Antigen, wie das Diphtherietoxin etc. Abrin.

Römer bestimmte nun zunächst den Giftwert des Abrins, indem er

die für 1 g Lebendgewicht Maus tödliche Minimaldosis festlegte, welche das Versuchstier sicher in spätestens 3—4 Tagen tötet. Als solche wurde 0,00005 Abrin festgestellt. Selbstverständlich schwankt diese Zahl bei den verschiedenen Präparaten. Für die Kaninchenkonjunktiva ergab sich, dass 0,000 01 Abrin in den Bindehautsack eingebracht gerade eine mässige krupöse Entzündung hervorruft. Wurden Kaninchen mit einer solchen Dosis behandelt, so vertrug die Bindehaut nach Abklingen der Reizerscheinungen bereits 8 Tage später eine fünfmal stärkere, und allmählich durch immer stärkere Konzentrationen immunisiert, am 90. Tage das 10000fache der Anfangsdosis. Derartig vorbereitete Tiere reagierten schliesslich auf 0,1 Abrin nicht anders, als eingangs der Versuche auf 0 00001, während unvorbehandelte Kontrolltiere mit schwersten, bis zu Gangrän führenden Prozessen antworteten. Ja, die Immunität der Konjunktiva konnte sogar soweit gesteigert werden, dass die Tiere schliesslich Abrin in fester Substanz in beliebiger Menge im Bindehautsacke vertrugen, ohne dass die Konjunktiva sich überhaupt rötete.

Abrinimmunität.

Der Grund dieser Widerstandsfähigkeit gegen das Toxin lag nicht in einer akquirierten gewöhnlichen Giftfestigkeit, sondern in einer wirklichen, durch die Bildung von Antitoxinen bedingten Immunität; denn es zeigte sich, dass in dem Serum der mit Abrin vom Konjunktivalsack aus vorbehandelten Kaninchen Antikörper entstanden waren, welche sich speziell gegen das Abrin als Toxin richteten. Je nach der Höhe der Dosis Abrin, welche die vorbehandelten Kaninchen von der Konjunktiva aus reizlos vertrugen, vermochte das Serum dieser Immuntiere Mäuse vor den tödlichen Folgen der Abrineinverleibung zu schützen, so dass das Serum eines Kaninchens, das 0,001 Abrin im Bindehautsack vertrug, in einer Menge von 0,2 ccm die Wirksamkeit der tödlichen Minimaldosis aufhob. Das Serum eines Kaninchens, das 0,003 Abrin ohne Reaktion der Konjunktiva hinnahm, konnte die Dosis letalis bereits in 0,1 ccm aufheben, während ein gegen 0,02 g Abrin immunisiertes Tier ein Serum lieferte, welches schon in 0,01 ccm die Maus vor der tödlichen Wirkung der Minimaldosis schützte.

Noch höhere Werte Antitoxineinheiten wies das Serum von Kaninchen auf, welchen das Abrin nicht vom Konjunktivalsack aus, sondern von der Haut aus durch subkutane Injektionen beigebracht wurde, und so konnte Römer durch zielbewusste aktive Immunisierung von Kaninchen ein antitoxisches Immunserum gewinnen, welches geeignet war, in den Konjunktivalsack eingebracht, die entzündungserregende Wirkung des Abrins zu unterdrücken. Eine physiologisch-neutrale Abrin- Antiabrinserum-Mischung wurde von der Bindehaut eines nicht immunisierten Tieres wie physiologische Kochsalzlösung vertragen.

Somit konnte Römer auch an Patienten eine konsequent eingeleitete Abrin- (Jequiritol-) Therapie durchführen und gleichzeitig einen etwa zutage tretenden Übereffekt durch das Abrin-Heilserum (Jequiritolserum) paralysieren. Jequiritolserum.

Wie schon oben erwähnt, hat aber die Jequiritytherapie auch in exakt dosierbarer und ungefährlicher Form nicht die Erwartungen erfüllt, welche man in sie setzte.

Von den übrigen Erkrankungen der Bindehaut kommen nur noch die Diplobazillen- und Pneumokokkenkonjunktivitis in Betracht, beides Erkrankungen, welche im allgemeinen der Therapie mit chemischen Mitteln und kühlen Umschlägen zugänglich sind und einer spezifischen Immunotherapie nicht bedürfen. Immunotherapie bei Diplobazillen- und Pneumokokken-Konjunktivitis.

Es gibt aber hartnäckig rezidivierende Fälle von Diplobazillenkonjunktivitis, bei denen eine aktive oder passive Immunisierung recht erwünscht wäre. Versuche, die mit einer Diplobazillen-Vakzin-Behandlung angestellt wurden, haben aber ebensowenig ein dauerndes und befriedigendes Resultat geliefert, wie solche mit passiver Immunisierung durch ein Diplobazillen-Antiserum.

Für die spezifische Behandlung der Pneumokokkenkonjunktivitis kommen vor allem diejenigen Fälle in Frage, in welchen sich im Konjunktivalsack Pneumokokken befinden und trotzdem eine intraokulare Operation vorgenommen werden soll. Axenfeld hat deswegen vorgeschlagen, dass man vor Staroperationen 10 bis 20 ccm Antipneumokokkenserum subkutan injizieren möge, wie er es an seiner Klinik regelmässig am Tage vor der Operation ausführen lässt.

Natürlich bleibt in solchen Fällen die Frage offen, ob die Vermeidung einer Pneumokokken-Infektion wirklich auf Rechnung der spezifisch-prophylaktischen Therapie zu setzen ist oder ob auch ohne Anwendung des Serums glatter Heilungsverlauf zu verzeichnen gewesen wäre.

Die Erkrankungen der Hornhaut.

Die Erfolge der Immunotherapie der Hornhautleiden hängen im wesentlichen von der Teilnahme der Hornhaut an den Immunitätsvorgängen des Gesamtorganismus ab, wie sie in einem der vorhergehenden Kapitel eingehend geschildert worden ist (siehe S. 54); denn es liegt klar zutage, dass wir eine Infektion der Hornhaut nur dann serotherapeutisch bekämpfen können, wenn es gelingt den Antikörpern die Wege zu der Stelle der Erkrankung zu öffnen. Hornhaut und Gesamtimmunität.

Wir haben gesehen, dass uns hier von vornherein recht enge Grenzen gezogen sind, und es sei nochmals darauf hingewiesen, dass nach den Ergebnissen Grüters (45, 46) die gewöhnliche Methode der Impfung

gegen Pocken wohl eine Immunität der gesamten Hautdecke erzeugt, die Cornea aber von dem Impfschutz nicht erreicht wird. Etwas besser gestaltet sich der Erfolg, wenn als Ort der Impfung die Lidkonjunktiva gewählt wird; denn dann lässt sich im Verhältnis zu den Kontrolltieren wenigstens ein gewisser Grad von Immunität der Hornhaut konstatieren. Auch für die passive Immunisierung zeigt sich der Einfluss der Nähe der Applikationsstelle des Immunserums. Während es nicht angeht, durch intravenöse und subkutane Injektionen von 10 bzw. 15 ccm Serum die Hornhaut der Kaninchen zu schützen, erreicht man bei subkonjunktivaler Injektion von nur 1 ccm desselben Immunserums für die meisten Corneae eine vollkommene Immunität, welche von der Bindehaut gleichzeitig auf die ganze Hautdecke übergeht.

Nach diesen Erfahrungen nimmt die Hornhaut also eine Sonderstellung ein, wenn es gilt dieselbe von der Haut oder den Blutgefässen aus der aktiven oder passiven Immunisierung zu unterwerfen, und der träge Stoffwechsel der Membran kommt auch dadurch zum deutlichen Ausdruck, dass bei ganz leichter Infektion eines kleinen Hornhautbezirkes mit Impfmaterial peripher gelegene Stellen in der Hornhaut noch infektionsfähig bleiben.

Auch Gebb (59), der sich selbst mit dem Problem experimentell eingehend befasst hat, kommt am Schlusse eines Sammelreferates zu der Überzeugung, dass nach der Gesamtheit der vorliegenden experimentellen Untersuchungen sich die Hornhaut zwar zweifellos an der aktiven und passiven Immunisierung des Gesamtorganismus trotz ihrer anatomischen und ernährungsphysiologischen Sonderstellung beteiligt, quantitativ allerdings in sehr beschränktem Masse.

Unter diesen Umständen, welche erst allmählich sich in ihrer ganzen Tragweite herausstellten, hatte Römer (26) ein schweres und undankbares Werk unternommen, als er im Jahre 1902 daran ging, eine spezifische Immunotherapie gegen das Pneumokokkengeschwür der Hornhaut (Ulcus corneae serpens) auszuarbeiten. Im Anfange schien es zwar, als wenn der beschrittene Wege zum Ziele führen würde; denn die Römerschen Versuche machten es wahrscheinlich, dass die Cornea z. B. von dem Diphtherie-Antitoxin erreicht wurde, weil die Injektion von Diphtherietoxin ebensowenig wie die Verimpfung virulenter Diphtheriebazillen zwischen die Hornhautlamellen immunisierter Kaninchen eine typische Erkrankung der Cornea hervorzurufen vermochte. Auch fielen Experimente mit Pneumokokkenimpfungen am Affenauge bei passiver Immunisierung mit Pneumokokkenserum so günstig aus, dass Römer dazu übergehen konnte das Serum in Fällen von Ulcus corneae serpens am

Ulcus serpens.

Römers Pneumokokkenserum.

Menschen auszuproben. Die ersten Resultate waren ebenfalls recht ermunternd, und es hatte den Anschein, als wenn der Einführung des neuen Heilserums keine Schwierigkeiten erwachsen würden. Indessen musste Römer bald selbst einsehen, dass durch die verschiedenartige Virulenz der bei den einzelnen Infektionen vorkommenden Pneumokokkenstämme eine solche Differenz in der Schwere der Erkrankung bedingt ist, dass von einer allgemein gültigen Heilwirkung des Serums gar keine Rede sein kann. Als Römer die Virulenz der aus Ulcus serpens zu züchtenden Pneumokokkenstämme prüfte, ergab sich nämlich, dass die an Mäusen wirksamen Verdünnungsgrade der Pneumokokkenkulturen zwischen 1:40 und 1:140000000 schwankten. Das Serum erwies sich aber schon bei einer Virulenz von 1:15000 als ohnmächtig, und so mussten eine ganze Reihe von Geschwüren — und gerade die gefährlichsten — für die Behandlung als unzugänglich ausscheiden. Noch ein anderes Hindernis ergab sich aus der individuellen Verschiedenheit der einzelnen Pneumokokkenstämme, so dass die in den Seris enthaltenen Antikörper nur immer gegen eine bestimmte Kultur gerichtet waren. Hieran vermochte auch die Verbesserung des Heilserums durch Gewinnung mittelst gleichzeitiger Immunisierung der Serumtiere mit mehreren Pneumokokkenstämmen (Schaffung „polyvalenter Sera“) nichts zu ändern, und es stellte sich immer mehr und mehr heraus, dass die anfänglichen günstigen Erfolge zufällige gewesen waren.

Auch die Nachprüfungen am Tierversuche zeitigten Resultate, welche von denen Römers recht erheblich abwichen. So fand Miyashita (42), dass die Infektion von Cornealwunden mit Pneumokokken an den Kaninchen selbst dann noch eine schwere Hypopyonkeratitis hervorrief, wenn die Tiere 24 Stunden vor der Impfung mehrere Kubikzentimeter Pneumokokkenserum erhielten, welches durch Immunisierung mit demselben Stamme gewonnen worden war und somit ein homologes Immunserum darstellte. Erst, wenn pro Kilogramm Versuchstier 5 ccm des Serums eingespritzt wurden, zeigte sich ein Erfolg. Auf den Menschen vom Durchschnittsgewicht von 60 Kilo übertragen, würde dies eine Dosis von 300 ccm ausmachen.

Die Erfahrungen Gebbs (40, 44) mit Infektionen durch Bacillus suisepticus bei Kaninchen stimmen hiermit überein; denn die der Einspritzung des Bazillus ins Hornhautgewebe folgende progrediente Ulzeration konnte bei passiver Immunisierung mit heterologem (nicht von dem verwendeten Stamm hervorgerufenen) Antiserum nur dann erzielt werden, wenn die Tiere pro Kilo Körpergewicht 5 ccm des Serums intravenös injiziert erhielten.

Günstiger waren die Resultate, wenn ein Serum verwendet wurde, welches durch Immunisieren mit dem zur Impfung dienenden Stamme des Bacillus suisepticus gewonnen worden war, und noch besser gestaltete sich der Impfschutz durch aktive Immunisierung der Tiere mit einem solchen Stamme.

Römer konnte sich daher der Erkenntnis nicht verschliessen, dass ein Erfolg in der Therapie des menschlichen Ulcus serpens nur möglich sei, wenn hohe Dosen des Antipneumokokkenserums gegeben würden, und in der Greifswalder Klinik sind Versuche mit solchen nach Berichten Gebbs (60) günstig ausgefallen; denn es wurden in 71% der Fälle Heilung erzielt, nachdem von dem Römer-Ruppelschen Heilserum den Patienten 300 ccm subkutan, 100 ccm intravenös injiziert wurden. Die subkutane Injektion ging mit geringen lokalen und allgemeinen Störungen einher, die intravenöse verursachte mehrmals vorübergehende Albuminurie.

Dass 29% trotzdem nicht geheilt werden konnten, bedeutet gewiss eine Erschwernis für die allgemeine Einführung einer derartigen eingreifenden Therapie. Es muss auch auffallen, dass unter den von Gebb angeführten Fällen einer mit der geringgradigen Virulenz des abgeimpften Pneumokokkenstammes von 1:1500 nicht auf die Serumbehandlung reagierte, während ein anderer mit der Virulenz von 1:150000000 eine Besserung zeigte, die allerdings nicht lange anhielt und schliesslich einer rapiden Einschmelzung der Cornea durch einen eingetretenen Rückfall Platz machte. Namentlich der erste Fall gibt zu denken, weil Römer behauptet hatte, die Grenze der Wirksamkeit des Pneumokokkenserums läge bei einer Virulenz von 1:15000.

Art der Wirksamkeit des Pneumokokkenserums.

Ein weiterer Grund für die Ungewissheit des Erfolges der Behandlung mit dem Serum ist darin zu erblicken, dass die Meinungen darüber noch geteilt sind, auf welchem Prinzipe die spezifische Einwirkung der im Serum enthaltenen Antikörper auf die Pneumokokken beruht. Neufeld und Händel (61) glauben, dass das Serum die Phagozytose der Pneumokokken beschleunigt, Römer selbst stellt die bakterizide Wirkung desselben in den Vordergund und nimmt an, dass die Pneumokokken im wesentlichen bei der Heilung allmählich aufgelöst werden, zugrunde gehen und nicht weiter wachsen können. Namentlich, wenn man im Pfeifferschen Versuche hochvirulente Pneumokokkenkulturen in die Bauchhöhle genügend immunisierter Meerschweinchen einbringt, soll es sich zeigen, dass die Phagozytose nicht zunimmt, sondern eine typische Auflösung der Pneumokokken (Bakteriolyse) einsetzt.

Eventuell spielen auch antitoxische Wirkungen bei dem Serum eine Rolle (Sauerbrei, Römer).

In einer zusammenfassenden Veröffentlichung über das Pneumokokkenserum kommt somit Römer zu dem Schlusse (62), dass man, solange das wirksame Prinzip des Serums nicht feststehe, dasselbe einfach als antiinfektiöses bezeichnen müsse.

Selbstverständlich hängt mit dieser mangelnden Präzision unserer Kenntnisse auch der schwerwiegende Nachteil zusammen, dass sich die im Serum enthaltenen Antikörper nicht exakt genug numerisch auswerten lassen [1]).

Anwendung des Serums.

Soweit eine Richtschnur gegeben werden kann, schlägt Römer neuerdings (62) folgendes Verfahren vor. Da alles darauf ankommt, dass bei dem Ulcus serpens dem Organismus so frühzeitig wie möglich die spezifischen Schutzstoffe zugeführt werden, soll schon der praktische Arzt, an den sich der Patient wohl zuerst wendet, 10—20 ccm Serum [2]) subkutan injizieren. Wird der Kranke dann in die Spezialbehandlung aufgenommen, so muss der Augenarzt die Entscheidung treffen, ob der Fall von vornherein maligne und aussichtslos ist oder nicht. Das letztere vorausgesetzt ist ein Versuch mit 100 ccm Pneumokokkenserum und mehr anzuraten; denn nach Römers Überzeugung lohnt der Versuch, an einem solchen Auge ein besseres Sehvermögen zu erzielen, als es „nachweislich sonst gelingt", diese Ausgabe vollkommen. „Sobald wir es aber mit schweren malignen Geschwüren zu tun haben, bei denen wir hochvirulente Pneumo-

[1]) Allerdings wird dem Pneumokokkenserum Merck ein Prospekt beigegeben, in dem es heisst, dass als Normalserum oder einfaches Serum ein solches bezeichnet wird, welches in der Dosis von 0,01 ccm subkutan injiziert eine Maus gegen die 24 Stunden später intraperitoneal injizierte 10—100 fach tödliche Dosis lebender Pneumokokkenkultur schützt, und dass das seither dargestellte Serum in 1 ccm 20 solcher Immunitätseinheiten enthält. Indessen weisen die Verfertiger selbst darauf hin, dass die Empfänglichkeit der weissen Mäuse für Pneumokokken ungemein variabel ist und es jedesmal nötig wird, mindestens 3 Tiere zu injizieren, um „irreguläre" Mäuse auszuschalfen. Wenn wir aber bedenken, dass nach Römers Untersuchungen die Virulenz der einzelnen Pneumokokkenstämme zwischen 1 : 40 und 1 : 140 000 000 schwankt, so wird auch diese Wertbestimmung unter der Differenz in der Virulenz der Kulturen empfindlich zu leiden haben.

In der Gebrauchsanweisung desselben Serums, das zu Originalpackungen von 100 und 200 IE. abgegeben wird, wird empfohlen bei Ulcus serpens 200—400 IE. subkutan zu injizieren und, falls nach 24 Stunden nicht ein sicherer Stillstand eingetreten ist, die Dosis zu wiederholen, nötigenfalls auch am dritten Tage so zu verfahren. Ausserdem sind zweistündlich mehrere Tropfen Serum in den Konjunktivalsack einzuträufeln. Bei jeder Verletzung in der Cornea sind sofort 100 IE. subkutan und ausserdem gleichzeitig an anderer Körperstelle 1 ccm „abgetöteter Pneumokokkenkultur" (Pneumokokken-Vakzine) Merck zu injizieren.

Es wird also empfohlen mit der passiven Immunisierung zugleich eine aktive zu verbinden.

[2]) Nach Römer besteht zwischen dem Pneumokokkenserum Neufeld, Merck, Bern, Höchst kein prinzipieller Unterschied. Bei allen handelt es sich um polyvalente Sera, die sich nur gelegentlich dadurch voneinander unterscheiden, dass das eine Serum besser als das andere auf die verschiedensten Stämme eingestellt ist.

kokken mit stärkster Kapselbildung antreffen, versagt die Serumtherapie auch bei kleinen Geschwüren. In solchen Fällen erlebt der Augenarzt aber auch Enttäuschungen mit der Kauterisation."

Auch in der neuesten Auflage seines Lehrbuches (63) hält Römer trotz aller Misserfolge an der Serumbehandlung des Ulcus serpens fest, „wenn der Fall so liegt, dass man den Versuch mit derselben ohne Schaden für das Auge machen kann". In dieser Einschränkung liegt jedoch das Zugeständnis, dass die Methode nicht die Sicherheit bietet, welche Römer seinerzeit von der spezifischen Immunotherapie des Ulcus serpens erhoffte, und dass dieselbe vorläufig keineswegs Gemeingut der Ophthalmologen werden kann; denn im Hinblick auf die geringen Chancen des Nutzens wird man die Kosten und die Unannehmlichkeiten der von Römer empfohlenen Therapie nicht zu gering veranschlagen dürfen.

Die Versuche von Solm (64) das Pneumokokkenserum durch orale Einverleibung dienstbar zu machen, würden ja die Gefahr der subkutanen und intravenösen Zufuhr grosser Serummengen für die Niere und das Allgemeinbefinden ausschalten, doch fragt es sich, ob die weitere Erfahrung dem Autor recht gibt, dass man auch vom Magendarmtraktus aus die spezifischen Antikörper in genügend wirksamer Menge dem Organismus zuführen kann.

Keratitis parenchymatosa.

Was die Keratitis parenchymatosa anlangt, so geht das moderne Bestreben dahin, eine Erklärung des Leidens auf der Basis anaphylaktischer Vorgänge zu finden. Das Thema wird daher in dem Kapitel von der Anaphylaxie (S. 115) eingehender erörtert werden.

d) Die Erkrankungen der Linse.

Als Römer und Wessely seinerzeit den Übertritt der Immunstoffe in das Kammerwasser studierten, fiel es ihnen auf, dass wohl die Antitoxine und Agglutinine, niemals aber die Ambozeptoren in dem Kammerwasser des ungereizten Auges anzutreffen waren, und Römer (28) glaubte hieraus Schlüsse für eine gesetzmässig vorhandene Zurückhaltung der im Blute immunisierter Tiere kreisenden Antikörper der dritten Ordnung ziehen zu dürfen. Im Corpus ciliare sollte unter normalen Verhältnissen eine elektive Funktion gegenüber den Antikörpern des Gesamtorganismus ausgeübt werden, so dass Immunstoffe, welche unter Umständen den Linsenfasern schädlich werden können, am Übertritt ins Kammerwasser verhindern würden (siehe S. 49).

Römers Gesetz von der Zytotoxinretention.

Nach den Untersuchungen Uhlenhuths (7) war es ja damals schon bekannt, dass die Linse ein Eiweiss enthält, welches nicht dem Körpereiweiss entspricht, sondern in dem Serum der eigenen Tierart antigene Eigenschaften wie artfremdes Eiweiss entfaltet. Die organspezifische Quali-

tät des Linseneiweisses steht ausser allem Zweifel und wir haben diese Besonderheit bereits bei den Beziehungen des Auges zu den Antigenen ausführlich erörtert (siehe S. 38).

Römers Katarakttheorie.

Römer setzte nun die Lehre von der Organspezifität des Linseneiweisses in Parallele zu seinem Gesetze von der Retention der Ambozeptoren durch den Ziliarkörper und sah in diesem Vorgange eine zweckmässige Einrichtung, um zu verhindern, dass etwaige Antikörper, welche im Serum gegen das Antigen des Linseneiweisses entstehen, in das Kammerwasser und damit in Berührung mit dem Linseneiweiss gelangen; denn nach seinen Vorstellungen wäre als notwendige Folge einer solchen Einwirkung der Antikörper auf das Linseneiweiss eine Linsentrübung zu erwarten.

Allerdings hatte Uhlenhuth seine Experimente mit dem Linseneiweiss mit Hilfe des Präzipitierungsverfahrens ausgeführt und somit Immunsera verwandt, welche Präzipitine oder Vertreter der Antikörper der zweiten Ordnung enthalten. Es lässt sich aber nachweisen, dass in einem solchen Immunserum auch Ambozeptoren gegen Linseneiweiss enthalten sind; denn wenn man einem Tiere arteigenes Linseneiweiss intravenös injiziert, so gibt das so entstehende Immunserum im Komplementbindungsversuche eine positive Reaktion unter Zusatz von Linseneiweiss als Antigen. Es kann somit kein Zweifel darüber herrschen, dass ein derartiges Serum Antikörper der dritten Ordnung (Ambozeptoren) enthält, welche direkt gegen Linseneiweiss gerichtet sind.

Von diesen Ambozeptoren nahm Römer an, dass sie als Zytotoxine gegen Linseneiweiss die Fähigkeit hätten, das in der Kapsel eingeschlossene Linseneiweiss abzubauen und Linsentrübungen hervorzurufen.

Auf Grund dieser Erwägungen entwickelte Römer dann eine Theorie von der Genese des Altersstars, welche folgendermassen formuliert werden kann.

Da das Linseneiweiss im eigenen Organismus artfremd ist, bilden sich unter Umständen im Körper Antistoffe (Zytotoxine) von der Struktur der Ambozeptoren, welche wie alle Antikörper ihr spezifisches Antigen, d. h. hier das Linseneiweiss abzubauen vermögen. Im Organismus muss daher eine Vorkehrung getroffen sein, dass diese den Linsenfasern schädlichen Immunstoffe nicht an ihr in der Linsenkapsel eingeschlossenes Antigen herankommen können, weil sonst eine Linsentrübung die unausbleibliche Folge wäre. Dieser Forderung wird die elektive Funktion des Corpus ciliare gerecht, insofern von den Blutbestandteilen nur solche in das Kammerwasser abgesondert werden, die der Linse nicht gefährlich werden können. Von den Antikörpern des Serums werden deswegen die Ambozeptoren nicht hindurchgelassen, weil sich unter denselben die Zytotoxine gegen Linseneiweiss befinden.

Der Ziliarkörper vermag indessen seine elektive Tätigkeit nur solange aufrecht zu erhalten, als er normal und völlig funktionsfähig ist. Schon das senile Corpus ciliare verfügt über diese Kräfte nicht mehr in genügendem Masse, und so kommt es, dass im Alter Zytotoxine ins Kammerwasser übertreten und eine allmähliche fortschreitende Zersetzung des Linseneiweisses in Gestalt der Cataracta senilis herbeiführen.

Die Voraussetzung der Römerschen Theorie war natürlich, dass sich das „Gesetz von der Zytotoxinretention durch das Corpus ciliare" wirklich bewahrheitete, eine Forderung, welche nicht erfüllt wurde; denn wir haben bei der Besprechung der Beziehungen des Kammerwassers zu den Antikörpern bereits kennen gelernt, dass die angebliche Retention der Ambozeptoren nur vorgetäuscht und der negative Ausfall der Versuche lediglich dadurch herbeigeführt war, dass Römer und Wessely zu wenig Kammerwasser in den Komplementbindungsversuch eingesetzt hatten (siehe S. 49).

Mit dem Falle des Römerschen Retentionsgesetzes war natürlich auch die ganze Theorie gefallen, und wir würden uns im vorliegenden nicht nochmals mit dem ganzen Problem zu beschäftigen haben, wenn Römer nicht aus seiner Annahme eine neue Therapie des Katarakt abgeleitet hätte, welche lange Zeit Ophthalmologen und Patienten in gleicher Weise beunruhigt hat, ohne irgendwelchen brauchbaren Nutzen zu gewähren.

Immer noch im Banne seiner Kataraktheorie trachtete nämlich Römer danach nun Mittel und Wege zu finden, welche die im Serum der Starpatienten angeblich kreisenden Zytotoxine gegen Linseneiweiss unschädlich machen könnten, und er glaubte die Lösung gefunden zu haben, indem er den Patienten mit beginnendem Star tierisches Linseneiweiss in Tablettenform (sogenannte Lentokalintabletten) per os einverleibte. Das organspezifische, dem menschlichen biologisch gleichstehende Linseneiweiss sollte als Antigen in den Kreislauf gelangen, hier auf die Zytotoxine stossen und diese durch Bindung absättigen, um sie von der Verankerung an den Linseneiweisskörpern des bedrohten Auges fernzuhalten.

Römers Lentokalintherapie.

Zweierlei schwerwiegende Bedenken musste ein solcher Heilplan sofort heraufbeschwören. Einmal fehlte jeder Nachweis, dass das Tierlinseneiweiss im menschlichen Darme nicht das Schicksal der anderen mit der Nahrung eingeführten Eiweisskörper teilt und durch die Darmfermente abgebaut wird, bevor es in antigener Eigenschaft die Darmwandung passieren kann; denn die ganze Immunitätslehre baut sich ja gerade darauf auf, dass die eingeführen Eiweissstoffe nur dann ihre biologisch fremdartige

Eigenschaft bewahren, wenn sie mit Umgebung des Darmtraktus, also parenteral, in den Stoffwechsel gelangen. Und zweitens bedeutete der Übertritt der tierischen Eiweisskörper in das Serum — diese Möglichkeit angenommen — letzten Endes nichts anderes als eine aktive Immunisierung des menschlichen Körpers mit Linsenantigen, d. h. mit anderen Worten die künstliche Hervorrufung von Antikörpern gegen Linseneiweiss. Gerade das Gegenteil von dem musste also eintreten, was Römer von der Lentokalintherapie erwartete. Zugegeben auch, dass die im Blute kreisenden Antikörper gegen Linseneiweiss zunächst gebunden wurden, so konnte es doch nach dem unbestrittenen Gesetze der Antikörperbildung nicht ausbleiben, dass unter der Anwesenheit des Linsenantigens im Serum sich reichlich neue Antikörper gegen Linsensubstanz bildeten und dass eine direkte Anreicherung des Serums an solchen Immunstoffen die notwendige Folge war.

Das Bekanntwerden der Römerschen Vorschläge rief daher naturgemäss eine sofortige Abwehr hervor, und Verdauungsversuche mit Linseneiweiss einerseits, Prüfungen des Serums von mit Linseneiweiss gefütterten Tieren andererseits überzeugten die wissenschaftliche Welt bald, dass von der Lentokalintherapie nichts zu erwarten war. Ausschlaggebend waren selbstverständlich auch die Erfahrungen, welche an zahlreichen Patienten mit Katarakt gewonnen wurden und die Römer schliesslich zwangen, die Nutzlosigkeit seines Versuches zuzugeben.

Die Organspezifität des Linseneiweisses hat ferner eine Rolle gespielt, als bekannt wurde, dass die Einwirkung der Antikörper auf das Antigen unter Umständen lokale Entzündungserscheinungen hervorrufen kann, weil dabei anaphylaktische Giftstoffe abgespalten werden.

Dass eine solche Möglichkeit gegeben ist, lehren die zahlreichen Beobachtungen experimentell herbeigeführter anaphylaktischer Entzündung an Cornea und Uvea (siehe S. 112), und speziell für die Staroperationen gewinnt die Frage dadurch eine hervorragende Bedeutung, dass bei Diszission der Linse das in den Linsenfasern enthaltene Eiweiss in antigen wirksamer Form in das Kammerwasser gelangt, von hier aus in das Serum übergehen und den Organismus gegen Linseneiweiss sensibilisieren kann.

Sensibilisierung gegen Linseneiweiss.

Krusius (8, 65, 66) ist in einer Reihe von Arbeiten diesem Problem nachgegangen und hat behauptet, dass „es beim Meerschweinchen gelingt, durch Diszission der einen Linse im Gesamtkörper einen derartigen Zustand der Überempfindlichkeit zu erzeugen, dass durch eine spätere Resorption von Linseneiweiss vom andern Auge aus deutliche allgemeine Vergiftungssymptome zu erzeugen waren."

Wäre dies richtig, so müsste sich der Operateur hüten, beim Patienten die Linsendiszission oder -extraktion an beiden Augen nacheinander auszuführen, weil die erste Operation die Sensibilisierung des Organismus die zweite die Auslösung des anaphylaktischen Shoks, resp. der anaphylaktischen Entzündung zur Folge hätte. Man müsste dann zum mindesten damit rechnen, dass sich an die Diszission der zweiten Linse eine länger dauernde Iritis anschliessen kann.

Indessen scheint diese Furcht unbegründet zu sein; denn, wenn auch Uhlenhuth und Händel (67), sowie Kapsenberg (68) ähnliche Resultate wie Krusius bekamen, vermochten Römer und Gebb (9) an einer ausserordentlich grossen Menge von Meerschweinchen das Auftreten einer Anaphylaxie nach Linsenoperationen und Linseneiweissinjektionen nicht zu konstatieren. Vielmehr betonen beide, dass es nicht gelingt, im Organismus Antikörper gegen das eigene Linseneiweiss hervorzurufen und eine Sensibilisierung gegen körpereigenes Linseneiweiss herbeizuführen. Das Problem hat auch im Prinzipe eine grosse Bedeutung, weil sich die Elschnigsche Theorie von der Genese der sympathischen Ophthalmie und der Keratitis parenchymatosa auf dem Zustandekommen einer Autosensibilisierung aufbaut (siehe S. 112).

e) Die Erkrankung der Uvea und des Glaskörpers.

Da die Uvea von einem reichverzweigten Blutgefässsystem durchzogen wird, nimmt sie sicherlich an der Immunität des Gesamtorganismus innigen Anteil, und wir sehen daher, dass gerade bei Iritiden und Chorioiditiden die Tuberkulintherapie die grössten Triumphe feiert.

Damit ist aber die Leistung der Immunotherapie nahezu erschöpft; denn, sobald von der Uvea aus schwere exsudative Prozesse in den Glaskörper einbrechen, bleibt jegliches Bemühen einer spezifischen Therapie meist erfolglos. Das hängt damit zusammen, dass der Glaskörper nicht allein einen ausgezeichneten Nährboden für Bakterien abgibt, sondern auch von den Immunstoffen des Gesamtorganismus so gut wie gar nicht erreicht wird.

Wir werden somit nur dann einen Erfolg von der aktiven oder passiven Immunisierung des Organismus bei den Leiden des Uvealtraktus zu gewärtigen haben, wenn der Prozess wirklich auf die Uvea beschränkt bleibt, und dieser Bedingung entsprechen ja leider die wenigsten akut einsetzenden Infektionen.

Es ist daher nicht uninteressant, dass gerade bei den eitrigen Erkrankungen des Uvealtraktus, wie sie nach Verletzungen und Operationen oft genug zur Beobachtung gelangen, die spezifische Immunotherapie fast regelmässig versagt und die Anhänger einer paraspezifischen Therapie be-

sonders bei diesen Affektionen Erfolge zu sehen glauben. Wir werden auf die Berechtigung solcher Anschauungen noch in dem Schlusskapitel zurückkommen.

Wirkung subkonjunktivaler Kochsalzeinspritzungen.

Die Immunitätsforschung hat indessen nach einer anderen Richtung hin volle Klarheit geschaffen: in bezug auf die Wirkung subkonjunktivaler Kochsalzeinspritzungen. Wir haben bereits bei der Schilderung des Übertritts der Antikörper ins Kammerwasser (S. 52) kennen gelernt, dass man hier genau unterscheiden muss, ob die Versuche am normalen oder gereizten Auge vorgenommen werden, und gesehen, dass unter dem Einfluss der Kochsalzeinspritzungen unter die Bindehaut eine erhebliche Anreicherung der Immunstoffe im Kammerwasser zu beobachten ist. Nicht ganz so deutlich, aber immerhin noch feststellbar ist der Erfolg bei Vornahme der Injektionen auch für den Antikörpergehalt des Glaskörpers. Dabei ist jedoch zu betonen, dass physiologische Kochsalzlösung keinen Erfolg erkennen lässt und nur hypertonische Konzentrationen in Frage kommen.

Auch sind die Einspritzungen dann überflüssig, wenn das Auge bereits die Zeichen einer entzündlichen Rötung oder dgl. darbietet, weil anzunehmen ist, dass unter dem vorhandenen Reize die Antikörper im Kammerwasser schon maximal konzentriert sind.

f) Die Erkrankungen der Retina.

Eine speziell auf die Verhältnisse der Netzhaut zugeschnittene Immunotherapie gibt es nicht, sondern es müssen von Fall zu Fall die gegen die einzelnen Krankheitserreger üblichen Methoden auch auf die Netzhautaffektionen zur Anwendung gelangen.

Hingegen sei darauf hingewiesen, dass zur Nedden (69) versucht hat, die Lehren der Immunitätsforschung für die Erklärung der Entstehung der Retinitis albuminurica dienstbar zu machen, indem er nachwies, dass die intravenöse Injektion eines Immunserums, welches zytotoxische Stoffe gegen Nierengewebe enthält, schwere Veränderungen in der Retina der Versuchstiere hervorruft. Ob diese Beobachtungen für die Erklärung der menschlichen Retinitis albuminurica herangezogen werden können, ist allerdings zweifelhaft.

II. Die Erklärung krankhafter Zustände des Auges durch anaphylaktische Vorgänge.

Wir haben bereits (S. 24) gehört, dass ein Organismus, welcher gegen ein Antigen bakterieller oder abakterieller Art immunisiert ist, zwar die Fähigkeit besitzt, das Antigen durch Abbau aus dem Kreislauf zu eli-

minieren, aber gegen die giftigen Zwischenprodukte des Antigenzerfalls nicht im geringsten geschützt ist.

Wesen der Anaphylaxie.

Gemeinhin wird allerdings die Umwandlung des Antigens unter dem Einflusse der spezifischen Antikörper nicht mit einem Schlage und nicht in solchen Mengen erfolgen, dass die „anaphylaktischen" Giftstoffe eine sichtbare schädliche Wirkung entfalten können. Namentlich bei Infektionen wird die Quantität des abzubauenden Bakterieneiweisses in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht genügen, um anaphylaktische Erscheinungen auszulösen. Dies ändert sich aber, wenn man im Versuche absichtlich eine schnelle Einwirkung der Antikörper auf verhältnismässig grosse Antigenmengen eintreten lässt, indem man eine möglichst intensive Anreicherung des Serums an Antikörpern herbeiführt und dann das Antigen in die Blutbahn reinjiziert, oder wenn man ein bestimmtes Organ dazu zweckmässig vorbereitet und dann durch Injektion des Antigens in das Organ hinein ein Zusammenstossen der Antikörper mit dem Antigen an Ort und Stelle erzwingt.

Allgemeine und lokale Anaphylaxie.

Im ersteren Falle wird eine allgemeine Giftwirkung als sogenannter anaphylaktischer Shok, im anderen eine lokale anaphylaktische Entzündung die Folge sein.

Was im Tierexperiment durch zielbewusste Versuchsanordnung möglich ist, kann selbstverständlich auch, wenn die Umstände zufällig günstige sind, beim Patienten zur Beobachtung gelangen, und wir müssen uns klar machen, wann solche Bedingungen gegeben sind. Die Diagnose, dass wirklich Anaphylaxie beim Patienten vorliegt, werden wir allerdings mit verschwindenden Ausnahmen nicht mit Sicherheit stellen können, und es wird die Erklärung der Augenkrankheiten auf Basis der Anaphylaxielehre solange ein Versuch bleiben, als wir beim Menschen noch kein absolut giltiges Kriterium für das Vorhandensein der Anaphylaxie besitzen. Wir müssen uns vielmehr immer ins Gedächtnis zurückrufen, dass die eigentlichen massgebenden Anaphylaxieexperimente am Meerschweinchen und Kaninchen vorgenommen worden sind und der Mensch lange nicht so zur Anaphylaxie neigt und bei weitem keinen so prägnanten Symptomenkomplex der Anaphylaxie darbietet wie diese Tiere.

Die Anaphylaxie im Experiment und am Krankenbett.

Gerade in dieser Beziehung ist also beim Übertragen der Laboratoriumsresultate auf die Verhältnisse der menschlichen Pathologie grösste Vorsicht geboten.

Immerhin gibt es auch beim Menschen krankhafte Zustände, welche nicht anders als durch Anaphylaxie erklärt werden können, und ich möchte hier nur an die Symptome der Serumkrankheit und der Allergie erinnern, welche schon geschildert wurden (S. 26).

Analog den Beobachtungen am Laboratoriumstiere lassen sich für die speziellen Bedingungen beim Menschen folgende Möglichkeiten konstruieren, welche das Eintreten anaphylaktischer Erscheinungen wahrscheinlich machen. Bedingungen der Anaphylaxie beim Menschen.

Zunächst kann die Anaphylaxie eine höchst unerwünschte Folge jeder Serumtherapie insofern sein, als wir ja gezwungen sind, bei passiver Immunisierung artfremdes Serum (meist Pferdeserum) als antikörperhaltige Flüssigkeit zu verwenden und damit dem zu schützenden Organismus in Gestalt der Serumeiweisskörper ein Antigen einzuverleiben, gegen welches er notgedrungen wiederum Antikörper bilden muss. Mit der passiven Immunisierung ist also die aktive Immunisierung gegen Pferdeeiweiss etc. untrennbar verbunden und damit ist im Sprachgebrauche der Anaphylaxieforschung die Sensibilisierung des Körpers gegen Pferdeeiweiss von selbst gegeben. Sind wir nun etwa bei Versagen der ersten Seruminjektion oder bei Rezidiven der Infektionskrankheit genötigt die Serumeinspritzung zu wiederholen, so wird dies nur ohne die Gefahr der Anaphylaxie solange angehen, als nach der ersten Injektion nicht mehr wie 10 bis 14 Tage verstrichen sind; denn dieses Intervall braucht der Organismus, um gegen die Eiweisskörper der ersten Injektion die spezifischen Antikörper zu schaffen. Nach Verstreichen dieser Frist treten die Immunstoffe gegen das Serumeiweiss auf und eine abermalige Serumeinspritzung wirkt dann, vor allem bei intravenöser Applikation, im Sinne des Anaphylaxieversuches als Reinjektion und kann durch sofortigen Abbau des fremden Serumeiweisses anaphylaktische Erscheinungen verursachen. Anaphylaxie durch Heilserumgaben.

Die zu erwartenden Symptome sind schon anlässlich der Beschreibung der Serumkrankheit geschildert worden. Sie bestehen im wesentlichen in Temperaturerhöhung, entzündlichen Erscheinungen an der Stichstelle, Auftreten universeller Ekzeme, eventuell von Hautnekrosen und können alarmierende Heftigkeit erreichen. Stellen sie sich ein, so sprechen wir von Serumkrankheit oder Serumanaphylaxie.

Zu bedenken ist dabei, dass nahezu alle unsere Heilsera vom Pferde gewonnen werden und deshalb zum Beispiel eine Diphtherie-Antitoxin-Injektion die Sensibilisierung und eine später nachfolgende Pneumokokken-Serum-Einspritzung die anaphylaktische Wirkung herbeiführen kann. Man muss daher, um sicher zu gehen, sich bei Applikation der Heilsera stets vergewissern, ob und wann schon einmal Serum gegeben worden ist. Meist wird man sich unter dem Zwange der Indikation der Serumtherapie allerdings dazu verstehen müssen, die Injektion zu vollziehen, obschon die Anamnese zu Bedenken Anlass gibt, und die Gefahr der Anaphylaxie mit in Kauf nehmen; nur steht man dann dem Ausbruch der Symptome nicht unvorbereitet gegenüber und kann eventuell den Patienten rechtzeitig darauf hinweisen, dass möglicherweise Unannehmlichkeiten sich einstellen.

In der Literatur der Ophthalmologie sind üble Zufälle bei der Serumtherapie nur von v. Szily (70) veröffentlicht, und auch dieser kennt nur einen Fall. Da die Beobachtung sehr instruktiv ist, sei sie hier in wenig Worten geschildert.

Ein 69 Jahre alter Patient erhielt wegen chronischer Blepharitis und positiven Pneumokokkenbefund im Dezember 1911 vor der Staroperation in der Freiburger Klinik eine Injektion von je 10 ccm Höchster und Berner Pneumokokkenserum unter die Brusthaut. Als Folgeerscheinung stellte sich am 3. Tage Jucken und innerhalb der nächsten Tage ein Exanthem ein, welches sich von der Brust auf die Haut des Rückens und der Arme, sowie der ganzen behaarten Kopfhaut ausdehnte. Ein Jahr später musste das andere Auge operiert werden, und da wiederum zahlreiche Pneumokokken sich am entzündeten Lidrande vorfanden, entschied man sich nochmals eine Immunisierung mit ähnlichen Mengen Pneumokokkenserum vorzunehmen, diesmal am Oberschenkel. 14 Tage später kam es zunächst zu einem harmlosen, schuppenden Exanthem in der Umgebung der Injektionsstelle und in den folgenden Tagen zu den typischen Beschwerden einer allgemeinen Anaphylaxie. Unter Temperaturanstieg auf 37,9° C entwickelte sich ein fast generelles Exanthem von undefinierbarem Charakter, welches besonders schwer die Haut der Genitalien und ihrer Umgebung in Mitleidenschaft zog und zu einer Blosslegung des Coriums in grösserer Ausdehnung führte, so dass eine wochenlange spezialärztliche Behandlung notwendig wurde und noch 7 Monate später die letzten Spuren der Hautaffektion zu beobachten waren.

Man sieht aus der obenstehenden Krankengeschichte sofort, wie wenig ähnlich die Anaphylaxie des Menschen derjenigen unserer Versuchstiere ist; denn ebensowohl die lange Latenzperiode von 14 Tagen als auch die Art des Exanthems sind beim Meerschweinchen und Kaninchen ungewöhnlich.

Anaphylaxie durch aktive Immunisierung.

Aber nicht nur durch die Serumtherapie, sondern auch durch die aktive Immunisierung sind die Bedingungen zur Anaphylaxie beim Menschen gegeben. So ist wohl ein Teil der Reaktionen bei der Tuberkulintherapie auf Rechnung der Überempfindlichkeit zu setzen, welche der Patient durch Einverleiben des Tuberkulins akquiriert, sei es, dass das Tuberkulin selbst als Antigen wirkt oder die Eiweisskörper der Nährbouillon antigene Eigenschaften entfalten (siehe deswegen die Herstellung des albumosefreien Tuberkulins! S. 64).

Spontan auftretende Anaphylaxie.

In allen diesen Fällen handelt es sich also um eine artefiziell herbeigeführte, wenn auch natürlich unbeabsichtigte Anaphylaxie. Ihr steht die spontan auftretende Anaphylaxie gegenüber, welche durch die Art des Leidens selbst gegeben ist, ohne dass eine künstliche Antigeneinverleibung in Frage kommt.

Diese Fälle sind dadurch charakterisiert, dass ein bakterielles oder abakterielles Antigen den Organismus oder Teile desselben sensibilisiert und später dasselbe Antigen in erneute Berührung mit dem Organismus tritt. Auch ist die Möglichkeit vorhanden, dass im Anschluss an das primäre Eindringen des Antigens im Körper ein abgeschlossenes Antigendepot an einer Stelle zurückbleibt und zu einer

Zeit vom Stoffwechsel erreicht wird, in der der Organismus schon über Antikörper gegen das Antigen verfügt.

Bei der spontan auftretenden Anaphylaxie wird es sich der Natur der Sache nach allerdings kaum um die Auslösung eines anaphylaktischen Shoks handeln können; denn weder das abermalige Eindringen des Antigens noch das Mobilwerden eingeschlossener Antigendepots wird den Organismus mit solchen Massen toxischer Abbauprodukte überschwemmen können, dass das Allgemeinbefinden beeinflusst wird. Wohl aber sind lokale Entzündungserscheinungen durch das Aufeinandertreffen von Antigen und Antikörpern durchaus möglich.

Anaphylaktische Entzündungen der Bindehaut.

Schon seitens der Konjunktiva sind anaphylaktische Erscheinungen zu erwarten, wenn wir annehmen, dass ein Antigen, sei es bakterieller oder abakterieller Art in den Bindehautsack gerät, dort von der Schleimhaut resorbiert wird und eine lokale Immunisierung derselben bewirkt. Dass eine solche möglich ist, hat Römer gelegentlich seiner Versuche über die Abrin-Immunität der Konjunktiva bewiesen [1]).

Konjunktivitis bei Heuschnupfen.

Jedenfalls haben wir nach den Darlegungen Wolff-Eisners (71) in der Conjunctivitis beim Heuschnupfen ein Beispiel für die lokale Bindehautanaphylaxie vor uns, insofern bei diesen Patienten die Schleimhaut für das Eiweiss der Heupollenkörner empfindlich und sensibilisiert ist und ein abermaliges Hineingeraten des Antigens in den Konjunktivalsack die anaphylaktische Entzündung mit ihren fortwährenden, an die Zeit der Heublüte gebundenen Rezidiven auslöst.

Eine solche Erklärung ist natürlich für die Therapie nicht gleichgültig; denn bei Vorhandensein einer echten Anaphylaxie gegen Heupolleneiweiss ist die Behandlung mit antikörperhaltigen Seren direkt unzweckmässig. Im Gegenteil käme es dann darauf an, die Antikörper im Organismus zu zerstören, eine Absicht, die unter Umständen durch Gaben von Chlorkalzium per os erreicht werden kann [2]).

---

[1]) Römer hat allerdings festgestellt, dass die Abrin-Immunität der Konjunktiva dieselbe fähig macht grössere Quantitäten des Toxins zu vertragen, ohne darauf mit Entzündung zu reagieren. Indessen sind reine Toxine wahrscheinlich überhaupt nicht imstande zu sensibilisieren, weil sie nicht mehr Eiweisssubstanzen, sondern bereits Derivate von Eiweiss darstellen. Es ist auch zum mindesten strittig, ob bei der Vereinigung von Toxin mit seinem Antitoxin überhaupt ein Abbau des Toxins stattfindet, und wir kommen immer mehr zu der Überzeugung, dass die bei der Anaphylaxie massgebenden Antikörper Ambozeptoren sind.

[2]) Emmerich und Loew (M. Med. W. 1913, Nr. 48) berichten von günstigen Resultaten, wenn Chlorkalzium crystall. (Chlorcalcium crystall. pur 100,0, Aq. dest 500,0) schon viele Monate vor der Heufieberzeit oder besser jahrelang täglich in der Menge von 3 g genommen wird. Es sei dann auf vollständiges Ausbleiben der Anfälle, ja, man kann wohl sagen, auf Heilung zu rechnen.

Phlyktänen.

Ferner spielt die Anaphylaxie vielleicht eine Rolle bei der Genese der Phlyktänen, wenn schon alle Rätsel betreffs der Natur der eigentümlichen Gebilde noch nicht gelöst sind. Vorläufig wissen wir nur so viel, dass weitaus die überwiegende Mehrzahl der Patienten (nach den Statistiken annähernd 70 %) auf Pirquet positiv reagieren und typische Phlyktänen sich bei Kaninchen durch intravenöse Einspritzung von Tuberkelbazillen in die Carotis communis erzeugen lassen. Andererseits kann man auch bei tuberkulinisierten Tieren und bei tuberkulösen Tieren durch Einbringen von Tuberkulin oder von einem anderen Reizmittel (Staphylokokken) in den Konjunktivalsack Phlyktänen erzeugen, bei normalen Tieren nicht. Das spricht dafür, dass zum Zustandekommen der Phlyktäne eine Sensibilisierung des Organismus gegen die Derivate des Tuberkelbacillus gehört und der äussere Reiz vielleicht nur den Anlass bietet, dass in dem Bereiche der Bindehaut sich im Blute kreisende Bazillen oder Bazillensplitter fangen, deren Abbau durch Antikörper dann die Phlyktäne erst erzeugt. Hierfür würde sprechen, dass trotz des tuberkuloiden Baues der Knötchen niemals Tuberkelbazillen in denselben angetroffen werden und nie eine echte Tuberkulose im Anschluss an die Affektion zur Entwickelung gelangt.

Weitere Untersuchungen müssen hier noch Aufschlüsse bringen.

Katarakt durch Anaphylaxie.

Von den Erkrankungen, welche den Bulbus selbst betreffen, sind diejenigen der Linse und zwar vor allem die Kataraktbildung der Gegenstand von Versuchen gewesen, welche auf die anaphylaktische Genese der doppelseitigen Erkrankung hinzielten. Die einschlägigen Versuche sind bereits in den Kapiteln von der Anaphylaxie und den Linsenerkrankungen beschrieben worden, und es sei hier nur wiederholt, dass die Rolle der Anaphylaxie bei diesen Trübungen keineswegs wahrscheinlich ist.

Anaphylaktische Theorie der sympathischen Ophthalmie und parenchymatösen Keratitis.

Hingegen müssen wir uns mit zwei anderen, ebenfalls doppelseitig auftretenden Augenerkrankungen noch eingehender befassen, mit der sympathischen Ophthalmie und der Keratitis parenchymatosa.

Ausgehend von der Annahme, dass sowohl in der Cornea wie im Uvealtraktus Eiweisskörper vorhanden sind, welche sich soweit von denjenigen des Serums differenziert haben, dass sie artfremd und organspezifisch (siehe S. 38) geworden sind, hat Elschnig (13, 14) als erster die Ansicht ausgesprochen, dass diese Eigentümlichkeit des genannten Organeiweisses eventuell die Ursache abgeben könnte, dass die Keratitis parenchymatosa und die sympathische Ophthalmie auf das andere Auge übergreifen.

Elschnigs Theorie.

Der Gedankengang ist dabei folgender: Kommt es durch ein Trauma, eine Stoffwechselstörung oder dergl. zu einem Gewebszerfall in der Cornea

oder Uvea, so liegt die Möglichkeit vor, dass das organspezifische Eiweiss dieser Augenteile in unveränderter Form resorbiert wird und in der Blutbahn dann antigene Eigenschaften entfaltet. Mit anderen Worten würde ein Gewebszerfall in der Hornhaut oder im Uvealtraktus also den mittelbaren Anlass geben, dass sich im Serum Antikörper gegen körpereigenes, aber organspezifisches Eiweiss bilden und somit im Serum Stoffe kreisen, welche dem gleichen Eiweiss im anderen Auge gefährlich werden könnten. Allerdings sind die Eiweisskörper im normalen Auge nicht ohne weiteres von den Antikörpern erreichbar; denn sie sind im Gewebe eingeschlossen und kommen mit dem Serum nicht in direkte Berührung. Sobald aber eine zufällige geringe Störung im zweiten Auge den Anlass gibt, dass auch hier eine kleine Menge organspezifisches Eiweiss frei wird, ist die Möglichkeit gegeben, dass dieses Antigen an Ort und Stelle von den Antikörpern abgebaut wird und eine lokale anaphylaktische Entzündung zum Ausbruch kommt. Durch diese gelangen immer neue Antigenmoleküle zunächst in Freiheit, dann zum Abbau und so entsteht eine chronische schwere Entzündung an genau der gleichen Stelle, die im erst erkrankten Auge den Anlass zur Sensibilisierung des Organismus gab.

Bedingungen für die Richtigkeit der Elschnigschen Theorie.

Wenn diese Theorie richtig sein soll, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein. Zunächst muss einwandfrei erwiesen sein, dass die Hornhaut und die Uvea artfremdes, organspezifisches Eiweiss enthalten. Dann ist die Möglichkeit zu demonstrieren, dass vom Auge aus Antigene den Organismus sensibilisieren können und dass der Organismus gegen sein eigenes, wenn auch artfremd gewordenes Eiweiss sich sensibilisieren lässt. In dritter Hinsicht wäre zu prüfen, ob die klinischen Erscheinungen eine solche Deutung zulassen, dass man die Erkrankungen als anaphylaktische bezeichnen darf.

Die erste Frage ist bereits erörtert worden, als wir die Beziehungen des Bulbus zu den Antigenen studierten (S. 42), und wir haben schon gesehen, dass gerade neuerdings es wieder recht zweifelhaft geworden ist, ob der Schluss von Elschnig, Salus (13, 14) und Kraupa (12) gerechtfertigt erscheint, aus dem positiven Ausfall des Komplementbindungsversuches zwischen heterologen Antihornhaut-Immunserum und Anti-Uvea-Immunserum einerseits und arteigener Hornhaut-Eiweiss-Emulsion, resp. Uveapigment andererseits den Beweis für die Organspezifität des Hornhaut- oder Uveaeiweisses herzuleiten. Hier steht noch Versuchsresultat gegen Versuchsresultat.

Dagegen muss die Frage, ob man vom Auge aus durch Einführen von Antigen den Gesamtorganismus sensibilisieren kann, als im bejahenden Sinne gelöst betrachtet werden; denn

es gelang Krusius (8) und anderen hierfür den zweifelsfreien Beweis zu erbringen. Ja, Zade (73) konnte sogar vom Auge aus mit Erfolg sensibilisieren, obgleich er den Bulbus 3 Stunden nach Einspritzung des Antigens in die Vorderkammer enukleierte.

Die dritte Bedingung wiederum, dass es möglich ist, einen Organismus gegen sein eigenes Eiweiss zu sensibilisieren, ist noch nicht mit Sicherheit erfüllt worden. Hier stehen auf der einen Seite die an einem erdrückend grossen Versuchsmaterial vorgenommenen Experimente von Römer und Gebb (9), die niemals eine Sensibilisierung der Meerschweinchen gegen ihr eigenes Linseneiweiss erzielen konnten, und auf der anderen Seite die Versuchsergebnisse von Uhlenhuth und Haendel (67), Krusius (66) und Kapsenberg (68), denen diese Sensibilisierung gelungen ist. Eines lässt sich jedenfalls mit Bestimmtheit sagen: der Widerstand des Organismus, gegen sein eigenes Eiweissmaterial Antikörper zu bilden (Ehrlichs Horror autotoxicus), ist so bedeutend, dass derselbe entweder gar nicht oder nur sehr schwer zu überwinden ist.

Auch stehen der Elschnigschen Theorie seitens der klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtung manche Bedenken entgegen.

Zunächst lässt sich nicht leugnen, dass für denjenigen, der in der Keratitis parenchymatosa und der sympathischen Ophthalmie des zweiten Auges lediglich den Ausdruck einer anaphylaktischen Entzündung auf abakterieller Basis sieht, der Unterschied zwischen diesen Erkrankungen und anderen chronischen doppelseitigen Affektionen der Hornhaut und Uvea verwischt wird, und Elschnig steht auch tatsächlich auf dem Standpunkte, dass sich die sympathische Ophthalmie von jeder anderen doppelseitigen schweren Iridozyklititis klinisch prinzipiell nicht unterscheidet. Für die Keratitis parenchymatosa hat Elschnig allerdings diesen Schluss nicht gezogen.

Die sympathische Ophthalmie.

Eugen v. Hippel (74) hat jedoch bereits mit Recht darauf hingewiesen, dass, abgesehen von dem wohl umrissenen Krankheitsbild der sympathischen Ophthalmie, auch jede mit schwerem Pigmentzellenzerfall einhergehende Chorioiditis disseminata dann den Organismus sensibilisieren und unter Umständen zur sympathischen Ophthalmie führen müsste. Ferner kontrastiert zu der Theorie die Erfahrungstatsache, dass die präventive Enucleatio bulbi auch bei vorhandener schwerer Iridozyklitis den Patienten sicher vor dem Ausbruche der sympathischen Ophthalmie auf dem zweiten Auge schützt, während wir doch oben gehört haben, dass es Zade gelungen ist, den Gesamtorganismus zu sensibilisieren, trotzdem er den Bulbus 3 Stunden nach Einspritzung des Antigens in die Vorderkammer enukleierte. Wir müssen doch annehmen, dass bei einer wochen-

ja monatelang bestehenden posttraumatischen Iridozyklitis das Uveaantigen reichlich Gelegenheit hat resorbiert zu werden und den Organismus zu sensibilisieren. Um so weniger vermögen wir aber dann den gesetzmässigen Schutz der Enucleatio bulbi zu erklären, wenn dieselbe erst nach Wochen und Monaten erfolgt. Würde es sich bei der sympathischen Ophthalmie um die Folgen einer Sensibilisierung des Gesamtorganismus gegen Uvea-Eiweiss handeln, so würde diese Sensibilisierung natürlich auch nach Wegnahme des verletzten Bulbus bestehen bleiben und damit dauernd die Gefahr des Eintritts der sympathischen Ophthalmie gegeben sein.

Die Keratitis parenchymatosa.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Keratitis parenchymatosa; denn hier scheinen tatsächlich anaphylaktische Vorgänge eine Rolle zu spielen, wenn der Zusammenhang auch ein anderer sein dürfte, als Elschnig annimmt.

Wesselys Phänomen.

Für die Lehre von der Keratitis parenchymatosa sind nämlich Experimente hochbedeutsam geworden, welche Wessely (75) ausgeführt hat und deren Resultat wir bei ihrer prinzipiellen Wichtigkeit als Wesselysches Phänomen bezeichnen wollen.

Wessely injizierte mit einer feinen Kanüle 1—2 Tropfen sterilen inaktivierten Rinder- und Pferdeserums in das Parenchym der Kaninchenhornhaut. Zunächst zeigte sich auf den operativen Eingriff hin die übliche artefizielle Reizerscheinung, welche nach kurzer Zeit wieder zurückging. Die Hornhaut hellte sich wieder auf und der Insult schien überwunden, bis nach einem Intervall von annähernd 12 Tagen in einer Reihe von Fällen von neuem eine Entzündung der Hornhaut eintrat, die gewissermassen wie ein spontanes Rezidiv der ersten Reizung aussah. Indessen verlief diese zweite Entzündung doch anders als die sich nur unmittelbar an die Einspritzung anschliessende. In den tiefen Lagen der Hornhaut traten Trübungen auf, die von Tag zu Tag zunahmen. Auch gesellte sich eine leichte exsudative Iritis hinzu, und in vielen Fällen war binnen kurzem die Hornhaut im ganzen diffus feinfleckig getrübt, teilweise auch von einem dichten tiefliegenden und neugebildeten Gefässnetz durchzogen. Mikroskopisch stellte sich der Prozess als eine Leukozyteninfiltration der Hornhaut dar. Seinen Höhepunkt erreichte der Zustand nach weiteren 14 Tagen, um dann zurückzugehen und der vollständigen Aufhellung der Hornhaut Platz zu machen.

Wir haben also ein Krankheitsbild vor uns, das nahezu in jeder Beziehung demjenigen der menschlichen Keratitis parenchymatosa gleicht und lediglich auf der Anwesenheit von Pferdeserum, einem fremden Antigen, in der Hornhaut der Kaninchen beruht.

Im Vergleiche zu den klinischen Erfahrungen von v. Pirquet (siehe S. 26) begegnen wir somit an der Hornhaut einem ganz ähnlichen

Vorgang wie demjenigen, der sich einstellen kann, wenn man dem Patienten grössere Quantitäten eines artfremden Serums in die Haut injiziert. Auch dann kommt es nach einem Intervall von annähernd einer Woche zu entzündlichen Erscheinungen an der Stichstelle, die mit der inzwischen eingetretenen Antikörperbildung gegen das Antigen zusammenhängen. Diese im Serum neu entstandenen Antikörper bauen die an der Stichstelle liegengebliebenen Antigenreste ab und die Zwischenprodukte des Antigenzerfalls wirken entzündungserregend. Genau die gleichen Vorgänge gelangen an der Hornhaut zur Beobachtung, nur mit dem Unterschiede, dass das anders geartete und nicht direkt von der Blutbahn ernährte Hornhautgewebe von der Entzündung schwerer heimgesucht wird.

Dass die Entzündung wirklich mit der eingetretenen Antikörperbildung zusammenhängt, geht aus den weiteren Versuchen Wesselys mit aller Deutlichkeit hervor. Es zeigte sich nämlich, dass zur selben Zeit, zu der die merkwürdige Entzündung der Cornea einsetzt, sich eine allgemeine Sensibilisierung des Gesamtorganismus gegen das Antigen des Pferdeserums vollzogen hat. Nunmehr genügt schon eine ganz minimale Menge des Serums, um bei Einspritzung zwischen die Hornhautlamellen des anderen Auges sofort eine ungemein heftige Entzündung vom Typus der parenchymatösen Keratitis zu entfachen. Genau den gleichen Erfolg hatte eine Sensibilisierung des Gesamtorganismus durch eine einmalige Einspritzung des Pferdeserums unter die äussere Haut und die Wiederholung der Einspritzung in die Hornhaut nach Verlauf der zur Antikörperbildung notwendigen Zeit. Auch dann brach nach Einbringen einer minimalen Menge Pferdeserums zwischen die Hornhautlamellen unmittelbar eine schwere parenchymatöse Keratitis aus.

Vergleichen wir diese Resultate am sensibilisierten Tiere mit denjenigen v. Pirquets, so stellt sich abermals eine weitgehende Übereinstimmung ein; denn bei dem gegen Serum sensibilisierten Menschen ruft die zweite Einspritzung des Serums unter die Haut ebenfalls eine sofortige und schwere Entzündung hervor.

Die grundlegenden Versuche Wesselys sind von einer ganzen Reihe Autoren nachgeprüft und bestätigt worden.

Deutung des Wessely-schen Phänomens.

Es fragt sich nun, wie diese Resultate für die Erklärung der menschlichen Keratitis parenchymatosa Verwendung finden können.

Wessely selbst hat die Parallele der experimentellen anaphylaktischen Keratitis des Kaninchens mit der menschlichen Keratitis parenchymatosa so gedeutet, dass der Ausbruch der letzteren in einer periodischen Überempfindlichkeit gegenüber dem Erreger der Lues zu suchen sei.

v. Szily (70) wiederum glaubt, dass entweder durch die Wirkung der Lueserreger Hornhautgewebe abgebaut wird und das zerfallende Ge-

webe die Rolle des artfremden Eiweisses im Tierversuche spielt oder dass durch den Erreger das Hornhautgewebe sensibilisiert und die Entzündung durch Berührung des sensibilisierten Gewebes mit dem im Kreislaufe befindlichen Antigen ausgelöst wird.

In ähnlicher Weise hat Igersheimer (76) die Erfahrungen mit der anaphylaktischen Keratitis zur Erklärung der Genese der Keratitis parenchymatosa herangezogen, indem er meint, dass bei der Erkrankung der Neugeborenen und Föten zwar die Spirochäten selbst oder wenigstens die Stoffwechselprodukte der zahlreichen zerfallenden Lueserreger die Entstehung des Prozesses bedingen, beim Erwachsenen aber durch das allmähliche Absterben der Erreger eine „Umstimmung" des Hornhautgewebes Platz greift. Die Cornea werde durch den langsamen Untergang der Spirochäten gegen die Stoffwechselprodukte derselben sensibilisiert. Gelangen nun aus Spirochätenherden spezifische Produkte aus irgendwelchem Anlass in den Kreislauf, so bringen sie in dem sensibilisierten Hornhautgewebe eine anaphylaktische Entzündung, d. i. die Keratitis parenchymatosa hervor.

Mir wollen alle diese Erklärungsversuche insofern anfechtbar erscheinen, als sie ein Moment von der grössten Bedeutung ausser acht lassen: die Abgeschlossenheit der Cornea gegenüber dem Stoffwechsel, wie sie aus den Versuchen vom Übertritt der Antikörper in die intakte, nicht gereizte Hornhaut hervorgeht. Meiner Ansicht nach (77) spielen bei dem ganzen Prozess die Spirochäten eine durchaus passive Rolle und es kommen lediglich die Eiweissmoleküle derselben, also das in denselben enthaltene Antigen in betracht, ohne dass den Spirochäten und deren Stoffwechselprodukten. irgendwelche entzündungserregende oder das Hornhautgewebe umstimmende Rolle zufällt. Im Gegenteil glaube ich, dass in der Hornhaut der hereditär Luetischen — und nach Igersheimer dürften diese wohl nahezu ausschliesslich in Frage kommen — von Geburt an Spirochäten-Antigendepots in geformter oder ungeformter Gestalt liegen bleiben, ohne von dem Stoffwechsel berührt zu werden. Dass dies ohne Erzeugung einer Hornhauttrübung möglich ist, kann als sicher erwiesen gelten. Während nun der Gesamtorganismus Antikörper gegen die Lueserreger akquiriert, bleibt die Hornhaut von diesen Immunstoffen frei und sie beherbergt die Spirochäten-Antigen-Depots, wie sie Kalkeinlagerungen unter Umständen in sich schliesst. Somit haben wir das Phänomen, dass, trotzdem der Organismus gegen das Luesantigen immun wird, dank dem trägen Stoffwechsel der Cornea an einer Stelle des Organismus noch unabgebautes Antigen liegt.

Sobald aber irgend ein Anlass eine vermehrte Zufuhr von Ernährungsmaterial zur Hornhaut in die Wege leitet

(geringfügige Traumen, skrofulöse Hornhautaffektionen, physiologisch gesteigerter Stoffwechsel während der Pubertät), dringen mit dem Ernährungsmaterial die Antikörper in die Cornea ein, erreichen das hier deponierte Spirochäten-Antigen, bauen dieses abundentfachen die anaphylaktische Entzündung, die Keratitis parenchymatosa.

Am anderen Auge wirken entweder gleiche Schädlichkeiten, resp. physiologische Anregungen des Stoffwechsels oder der Reizzustand des einen Auges bewirkt auf der Bahn des nervösen Reflexes auch auf der anderen Seite eine Veränderung in der Stoffwechselzufuhr zur Hornhaut genau so, wie das andere Auge mit lichtscheu wird, tränt und zu konjunktivaler Injektion neigt.

Somit präsentiert sich uns die Keratitis parenchymatosa in der Regel als doppelseitige Erkrankung, analog der Keratitis anaphylactica in klinischer und pathologisch-anatomischer Beziehung, ohne notwendigen Spirochätennachweis, ohne Reaktion auf die antiluetischen Mittel.

Auch wird uns bei Aufstellung der genannten Theorie klar, dass der Prozess meist am Rande der Hornhaut beginnt, nach der Mitte zu fortschreitet und vom Rande her sich wieder bessert; denn die Antikörper invadieren die Cornea vom Limbus her, bringen weiter fortschreitend die im Gewebe liegenden Spirochäten-Antigen-Moleküle zum Abbau und hinterlassen, wo sie eingedrungen sind, kein abbaufähiges Antigen mehr, weswegen sich der Prozess vom Rande her wieder aufhellt, während oft im Zentrum der Cornea der Abbau des Antigens und damit die Entzündung noch anhält.

Selbstverständlich wird man in atypischen Fällen annehmen können, dass das Antigendepot sich nicht auf die Cornea in ihrer ganzen Ausdehnung erstreckt.

Ferner bleibt es unbenommen, in denjenigen Fällen von Keratitis parenchymatosa, die auf Wassermann negativ, auf Tuberkulin aber positiv reagieren, an Stelle des Spirochäten-Antigens solches von Tuberkelbazillen anzunehmen [1]).

III. Die paraspezifische Serumtherapie.

Wir haben als eine der Hauptthesen der Immunitätsforschung diejenige von der strengen Spezifität der Antigene und Antikörper kennen

[1]) Möglicherweise könnte unter dem Gesichtspunkte der Anaphylaxie eine konsequent durchgeführte Behandlung mit Chlorkalziumgaben (siehe S. 111, Anm. 2) bei hereditär Luetischen zur Abwendung des Ausbruches einer parenchymatischen Keratitis in Frage kommen; denn man nimmt an, dass die Darreichung von Chlorkalzium die Antikörper zerstört.

gelernt, und die Methoden der Immunodiagnose wären z. B. gar nicht durchführbar, wenn eine antikörperhaltige Flüssigkeit oder ein antikörperhaltiges Gewebe den Wirkungen der verschiedenartigsten Antigene ausgesetzt wäre und mit denselben Reaktionen gäbe.

Mit dem Prinzip der Immunodiagnostik ist aber dasjenige der Immunotherapie auf das Engste verknüpft; denn die Antikörper sind eben die Träger des Abwehrmechanismus gegenüber dem Antigen und als solche geeignet den durch das parenterale Eindringen des Antigens gesetzten Schaden zu beseitigen.

Das Ziel der Immunotherapie ist einzig und allein darauf gerichtet, sobald die ätiologische Rolle eines bakteriellen oder abakteriellen Antigens feststeht, dem Organismus durch Anregung zur Bildung spezifischer Antikörper zu helfen oder ihm die Antikörper in dem Immunserum fertig gebildet einzuverleiben.

Eine wissenschaftlich zu rechtfertigende Serumtherapie wird infolgedessen sich strickte an die Indikationen halten müssen, welche die bakteriologische und serologische Diagnostik hinsichtlich der Feststellung der krankmachenden Noxe liefert.

Ein einfaches Beispiel hierfür bietet die Pathologie der Bindehautdiphtherie. Die Erfahrung lehrt, dass diphtherische Prozesse der Bindehaut nicht nur durch den Diphtheriebazillus, sondern auch durch den Streptococcus pyogenes und andere Erreger hervorgerufen werden können, genau so gut, wie auch abakterielle Ätzgifte das Krankheitsbild in allen Einzelheiten vorzutäuschen vermögen.

Es ist deshalb notwendig, dass wir durch die bakteriologische Untersuchung uns darüber vergewissern, ob wirklich echte Diphtherie vorliegt, bevor wir Diphtherieheilserum injizieren. Oder wir werden, wenn die Dringlichkeit des Falles es erheischt, zwar unverzüglich die Einspritzung machen, aber doch erst auf die Wirksamkeit derselben bauen, wenn die bakteriologische Diagnose das Vorhandensein echter Diphtherie bestätigt. Die Gewinnung des Heilserums durch Immunisieren der Pferde mit Diphtherietoxin verleiht dem Immunserum ja nur Antitoxine gegen Diphtherie und damit kann nach wissenschaftlichen Begriffen das Heilmittel auch nur wirken, wo es gilt Diphtherietoxin durch Bindung mit Diphtherie-Antitoxin unschädlich zu machen. Dem Streptokokkus und seinen Stoffwechselprodukten kann das Diphtherie-Antitoxin gar nichts anhaben.

Geben wir in einem Falle von Streptokokken-Diphtherie der Konjunktiva oder, besser gesagt, bei Conjunctivitis pseudomembranacea auf Basis einer Streptokokkeninfektion v. Behringsches Heilserum und tritt trotz der mangelnden Spezifität des Mittels Besserung oder Heilung ein, so kann nur an folgende Möglichkeiten gedacht werden. Entweder war

die bakteriologische Diagnose falsch, indem zwar Streptokokken zugegen waren, der eigentlich diphtherische Prozess aber in Wirklichkeit auf Diphtheriebazillen beruhte und die letzteren nur dem Nachweise entgingen, oder die Besserung hing gar nicht mit der Serumgabe zusammen und wäre auch eingetreten, wenn das Serum nicht injiziert worden wäre.

Nun liegt aber noch eine dritte Möglichkeit vor, dass in dem Heilserum, vielleicht auch nur in dem Pferdeserum an sich noch etwas Anderes enthalten ist, das wir zwar mit den Methoden der Immunitätsforschung selbstverständlich nicht nachzuweisen vermögen, das aber doch vorhanden ist. So sei daran erinnert, dass wir erst seit den Untersuchungen Wrights wissen, dass in dem Normalserum schon Opsonine gegen eine Anzahl Bakterien nachweisbar sind und dass nach Ehrlich das aktive Normalserum in den Komplementen fermentative Stoffe enthält, welche bei Gegenwart geeigneter Ambozeptoren eine deutliche Wirkung entfalten. Bringen doch z. B. nicht die Ambozeptoren des hämolytischen Immunserums die Hämolyse hervor, sondern ist das Komplement des Normalserums das eigentlich wirksame Agens.

Paraspezifische Serumwirkung.

Diejenigen, welche in dem artfremden Serum oder Heilserum eine solche uns noch unbekannte Kraft annehmen, sprechen von einer paraspezifischen Komponente der Serumwirkung und wir nennen daher die absichtliche Behandlung von Erkrankungen mit irgend einem Heilserum, ganz gleich, ob das Serum auf die Erreger der Erkrankung eingestellt ist oder nicht, paraspezifische Therapie.

Über den Wert derselben lässt sich nur sehr schwer ein Urteil fällen, wennschon nichts leichter ist, als mit den Methoden der Immunitätsforschung zu erweisen, dass die paraspezifische Therapie keinen Sinn hat. Hier geht es uns ganz ähnlich wie mit dem Problem der Tiefenwahrnehmung Einäugiger, die wissenschaftlich geleugnet werden muss, von einer grossen Reihe erfahrener Ophthalmologen aber für durchaus möglich gehalten wird.

Auch Tierexperimente, wie sie zur Klärung der Frage nach der Wirksamkeit der paraspezifischen Therapie angestellt worden sind, haben nur einen beschränkten Wert; denn schon der Hinweis auf die Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit das Tuberkulin im Tierexperiment in seiner Wirkung auf die Augentuberkulose zu demonstrieren, genügt, um die Tatsache zu kennzeichnen, dass in therapeutischer Beziehung der Beweiskraft des Tierversuchs Grenzen gesetzt sind.

Nach Lage der Dinge kann hier einzig und allein die am Krankenbette gesammelte Erfahrung nützen, und es wird damit die Diskussion auf ein Gebiet geschoben, auf welchem die klinische Schulung und Autorität des Arztes alles bedeutet.

Deutschmann-Serum.

Zweifellos muss das Deutschmann-Serum zu denjenigen Mitteln gerechnet werden, bei denen nur eine paraspezifische Wirkung in Frage kommen kann; denn schon ein Blick auf die Verschiedenartigkeit der Affektionen, gegen welche das Serum empfohlen worden ist, muss davon überzeugen, dass an eine gegen die einzelnen Arten der Erreger gerichtete spezifische Reaktion gar nicht zu denken ist.

Die Heilkraft des Serums soll nach Deutschmann (77) auf derjenigen der Hefe insofern beruhen, als beabsichtigt wird „die Kranken an Stelle der aktiven Beeinflussung mittelst wirksamer lebender Hefezellen, passiv mit deren eventuellen Heilstoffen zu versorgen". Deutschmann will nämlich beobachtet haben, dass Impfungen von Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken in die Kaninchenvorderkammer bei denjenigen Tieren bedeutend mildere Erscheinungen hervorriefen, welchen er durch Fütterung Hefe einverleibte. Der Hefe schreibt daher der Autor eine „direkte Heilwirkung auf den Infektionsprozess" zu. Allerdings waren zur Erreichung eines wirklich heilsamen Einflusses der Hefe auf die stattgehabte Infektion sehr hohe Dosen dieser Substanz erforderlich (im Durchschnitt pro Kilo Tier 1 g Dauerhefe), wie sie längere Zeit ohne intensive Schädigung des tierischen Organismus nicht vertragen werden. Deutschmann ging deswegen zu einem anderen Heilungsmodus über, indem er den infizierten Tieren subkutane Injektionen von dem Serum verabfolgte, das von einfachen Hefefuttertieren gewonnen war. Angeblich soll sich dabei „ein ausserordentlich günstiger Heilungseffekt dieser Einspritzungen ergeben haben, die in Dosen von 1 ccm, unter Umständen auch von 2 ccm ausgewachsenen Kaninchen gegeben und von den Tieren anstandslos vertragen wurden". Wie Deutschmann selbst betont, unterschied sich das zu Heilzwecken verwendete Serum der Futtertiere aber in keiner Beziehung vom Normalserum, soweit Bakterizidie, Hefezellen oder Bazillen agglutinierende und opsonische Eigenschaft in Frage kam.

Die günstigen Resultate im Tierversuche veranlassten den Autor daraufhin das Mittel in der menschlichen Pathologie zu erproben. Das Serum wurde gut vertragen und es konnten die Einspritzungen zirka 3 Wochen lang täglich, mehrere Monate lang 2—3 mal wöchentlich fortgesetzt werden, in Dosen von 2 und 3 ccm. Zur Anwendung gelangte dasselbe bei Hordeolosis, Hypopyonkeratitis, Iritis, infektiösen Prozessen nach Verletzungen und Operationen, sympathischer Ophthalmie, Neuritis optica bei Mumps und es soll nach den Krankengeschichten Deutschmanns durchweg gute Resultate erzielt haben. So glaubt Deutschmann denn auf Grund seiner eigenen und fremder Beobachtungen das Serum „bei parasitären Infektionen sowohl örtlicher Natur als des Gesamtorganismus" auf das Wärmste empfehlen zu können. Bekanntlich ist

auch A. v. Hippel in mehreren Veröffentlichungen für die Wirksamkeit des Deutschmann-Serums eingetreten was eine Kontroverse mit Römer, später auch mit Axenfeld zur Folge hatte.

Wenn man Gelegenheit gehabt hat, schwere Fälle von exsudativer Iritis, postoperative Infektionen etc. mit dem Mittel selbst zu behandeln, wird man nicht leugnen können, dass das Serum manchmal (nicht regelmässig!) ganz eklatante Besserungen in die Wege leitet. Namentlich bei Iritis plastica habe ich gesehen, dass jedesmal am Tage nach vollzogener Einspritzung des Serums sich das Pupillarexsudat förmlich wie ein Häutchen allseitig abhob und zusammenrollte und sich bei Weglassen der Injektion wieder vermehrt geltend machte, um mit Regelmässigkeit sich nach geschehener Injektion wieder zusammenzuziehen. In einigen Fällen war das Phänomen so evident, dass ich eine Täuschung für ausgeschlossen halten möchte.

Das Mittel ist aber zum mindesten unzuverlässig und diese Tatsache hat vereint mit der mangelnden wissenschaftlichen Begründung zur Folge gehabt, dass demselben nur wenig Anhänger entstanden sind.

Immerhin glaube ich, dass, wenn eine spezifische Serumtherapie nicht in Frage kommen kann, weil die Ätiologie unbekannt ist oder gegen den vorliegenden Erreger die spezifische Therapie unmöglich ist, das Deutschmann-Serum den Vorzug verdient und, wenn überhaupt eine paraspezifische Therapie eingeleitet werden soll, noch die besten Aussichten auf Erfolg gewährt.

Daran kann jedenfalls aber kein Zweifel sein, dass die spezifische, auf wissenschaftlichen Grundlagen aufgebaute Immunotherapie nie und nimmer durch die paraspezifische Therapie ersetzt werden kann. Die letztere wird und muss eine unsichere bleiben, solange es uns nicht gelingt einen Einblick in das heilkräftige Prinzip zu tun, welches wir in den paraspezifisch wirksamen Serum vermuten und das vielleicht eine jede Darreichung artfremder Sera ohne jegliche Präparation in sich schliesst.

Trotzdem möchte ich mich nicht dazu entschliessen nach dem Vorgange Dariers die paraspezifische Serumtherapie durch grosse Gaben per os auszuüben; denn durch eine solche Einverleibung wird die Ungewissheit noch um die Unkenntnis des Schicksals der wirksamen Komponente im Darmkanal bedeutend gesteigert.

Literatur.

1. Stock, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Neue Folge Bd. VIII. 537. 1909.
2. v. Pirquet, Allergie. Julius Springer, Berlin 1910.
3. Richet, Compte rendue de la soc. de biol. 1902 und Annales de l'Institut Pasteur 1907 und 1908.
4. Arthus, Compte rendue de la soc. de biol. 1907.
5. Nicolle, Annales de l'Institut Pasteur 1907.
6. Biedl und Kraus, Handb. d. Techn. und Meth. d. Immforschg. 1. Ergänzungsband 1911. 255.
7. Uhlenhuth, Festschrift für Robert Koch. Jena 1904.
8. Krusius, Arch. f. Augenheilk. 67. Ergänzungsheft S. 47. 1910.
9. Römer und Gebb, v. Graefes Arch. 81. 367. 1912.
10. Römer, Bericht d. 36. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg 1908. 198.
11. v. Szily, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Neue Folge. XII. 150. 1911.
12. Kraupa, v. Graefes Arch. Bd. 80. 489. 1912.
13. Elschnig, v. Graefes Arch. Bd. 76. 509. 1910.
14. Elschnig und Salus, v. Graefes Arch. Bd. 79. 442. 1911.
15. Rados, Zeitschr. f. Immunforschg. 19. 579. 1913.
16. Elschnig, Ibidem 20. 305. 1913.
17. Possek, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Neue Folge Bd. 3. 329. 1907.
18. Hess und Römer, Arch. f. Augenheilk. Bd. 54. 1906.
19. Wessely, 74. Vers. Deutsch. Naturf. und Ärzte Karlsbad 1907.
20. Wessely, Münch. med. Wochenschr. 1903. 1049.
21. A. Leber, v. Graefes Arch. Bd. 64. 413. 1906.
22. Römer, Bericht d. 34. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg 1907. Wessely, Diskussion.
23. zur Nedden, v. Graefes Arch. Bd. 65. 267. 1907.
24. Salus, Ibidem Bd. 75. 1. 1910.
25. Bürgers, Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 25. 223. 1911.
26. Römer, v. Graefes Arch. Bd. 54. 99. 1902.
27. v. Dungern, Die Antikörper. Jena 1903.
28. Römer, v. Graefes Arch. Bd. 60. 175. 1905.
29. Miyashita, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Beilageheft 1910.
30. Knapp, Arch. of Ophth. 75. 1910.
31. Zade, v. Graefes Arch. Bd. 75. 43. 1910.
32. A. Leber, Bericht d. 34. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg 1907.
33. F. Schieck, Veröffentl. d. Robert-Koch-Stiftung Heft 5/7. 1913.
34. Tschirkowsky, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Neue Folge Bd. 13. 45. 1912.

35. Axenfeld, Programm der Universität Freiburg 1905.
36. Possek, Klin. Monatsbl. Bd. 44. II. 1906.
37. Kuffler, v. Graefes Arch. Bd. 78. 227. 1911.
38. Löffler, Arb. d. Kaiserl. Gesundheitsamts Bd. 1. 1886.
39. Römer, Exp. Grundl. f. d. Serumtherapie d. Pneumokokkeninfektion d. menschl. Kornea. Wiesbaden 1910.
40. Gebb, Bericht d. 36. Vers. d. Ophth. Gesellsch. Heidelberg 1910.
41. Gebb, Arch. f. Augenheilk. Bd. 69. 1911.
42. Miyashita, Bericht d. 36. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg 1910.
43. Süpfle, Arch. f. Hygiene. Bd. 68. 257. 1911.
44. Axenfeld, Referat XVI. Internat. Kongress. Budapest 1909. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 47. II. 330.
45. Grüter, Bericht d. 36. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg 1910 u. d. 37. Vers. 1911.
46. Grüter, Arch. f. Augenheilk. Bd. 70. 1911.
47. Süpfle und Eissner, Zentralbl. f. Bakt. 1911. I. Abt. Bd. 60. 298.
48. Zade, v. Graefes Arch. Bd. 82. 183. 1912.
49. Ruppel, Münch. med. Wochenschr. 1910. 2393.
50. Sahli, Über Tuberkulinbehandlung. Basel 1913.
51. A. Wassermann und C. Bruck, Deutsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
52. A. v. Hippel, v. Graefes Arch. Bd. 87. 193. 1914.
53. Bernheimer, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Neue Folge Bd. 16. 579. 1913.
54. Meirowsky, Arch. f. Derm. und Syphilis 1909.
55. Noguchi, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 45 und Journ. of. amer. med. Assoc. 1912. Vol. 58. 1163.
56. Löwenstein, Medizinische Klinik 1913. Nr. 17.
57. Rudolf Müller, Derm. Ges. Wien. Sitzg. 23. 4. 13.
58. Römer, v. Graefes Arch. Bd. 52. 72. 1901.
59. Gebb, Beiträge zur Klinik der Infektionskrankh. Bd. 1. 1913.
60. Gebb, Arch. f. Augenheilk. Bd. 71. 144. 191. 1912.
61. Neufeld und Händel, Zeitschr. f. Immforschg. Bd. 3. 159. 1909.
62. Römer, Pneumokokkenserum. Handbuch d. Serumtherapie. München 1910.
63. Römer, Lehrbuch d. Augenheilk. 2. Aufl. 1913.
64. Solm, Bericht d. 39. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg. 1913.
65. Krusius, Arch. f. Augenheilk. Bd. 67. 6. 1910.
66. Krusius, Bericht d. 36. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg 1910.
67. Uhlenhuth und Händel, Zeitschr. f. Immforschg. Bd. 4. 761. 1910.
68. Kapsenberg, Ibidem Bd. 15. 518. 1912.
69. zur Nedden, Bericht der 35. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg 1909.
70. v. Szily, Referat über Anaphylaxie. Internat. med. Kongress London 1913.
71. Wolff-Eisner, Handbuch der Serumtherapie. München 1910.
72. Zade, Bericht d. 39. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg 1913.
73. E. v. Hippel, v. Graefes Arch. Bd. 79. 442. 1911.
74. Wessely, Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1713.
75. Igersheimer, v. Graefes Arch. Bd. 85. 361. 1913.
76. Schieck, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 18.
77. Deutschmann, Beiträge zur Augenheilkunde. Bd. 7. 487. 1908.

Register.

Abderhaldens Theorie 7.
Abwehrfermente Abderhaldens 7.
Abrinimmunität 95.
Agglutinine 15.
Albumosefreies Tuberkulin, Gewinnung 64.
— — Anwendung 85.
Allergie 24, 28.
Allgemeinreaktion bei Tuberkulindiagnostik 76.
Alttuberkulin Koch, Gewinnung 61.
— Anwendung zur Diagnose 74.
— Anwendung zur Therapie 74.
Ambozeptoren 17.
Anaphylaxie 24.
— durch Serumtherapie 109.
— Komplementschwund 33.
— Lokalerscheinungen 33.
— passive 31.
— Sektionsergebnis 32.
— Temperatursturz 32.
Anaphylatoxin Friedbergers 35.
Anaphylaktisches Gift 35.
Anaphylaxietheorien 33.
Antianaphylaxie 36.
Antigene 5.
Antikörper 5.
— Ordnung der 12.
Antikörperbildung 6.
Antitoxine 13.
Artspezifität 37.
Avidität des Antigens zum Antikörper 8.

Bazillenemulsion, Gewinnung 63.
Blennorrhoea conjunctivae 94.

Conjunctivitis diphtherica 93.
— pseudomembranacea 93.
Cornea, Antikörperübertritt 54.
— Vakzineimmunität 56.
Corneaeiweiss, Organspezifität 41.

Deutschmann-Serum 120.
Diphtherieheilserum, Anwendung 93.
— Herstellung 13.
Diplobazillenkonjunktivitis 97.

Friedmanns Tuberkulosemittel 61.

Glaskörper, Antikörpergehalt 52.
— Organspezifität 43.
Gonokokkenvakzin bei Trachom 94.

Hämolysine 18.
Hemmung der Hämolyse 19.
Herdreaktion bei Tuberkulindiagnostik 77.
Hornhautimmunität 98.

Immunität, künstliche 9.
— natürliche 9.
Immunisierung 9.
— aktive 10.
— passive 10.
Immunitätseinheit 14.
Inaktivierung der Ambozeptorensera 17.
— der Präzipitine und Agglutinine 15.

Jequiritytherapie Römers 95.

Kammerwasser, Antikörpergehalt 45.
— Komplementgehalt 49.
— Opsoningehalt 50.

Kataraktheorie Römers 102.
Keratitis parenchymatosa 115.
Kochsalzinjektionen, subkonjunkt. 45, 54.
Komplementbindung 19.
Komplementbindungsversuch 19.
Komplemente 17.
Konjunktiva, Antikörperübertritt 58.
Konjunktivalreaktion bei Tuberkulose 74.
Konjunktivitis bei Heuschnupfen 111.
Krankheiten der Bindehaut 92.
Kutanreaktion v. Pirquets, Technik 72.
— nach v. Pirquet, Bedeutung 78.

Lentokalintherapie 104.
Linse, Antikörperübertritt 58.
Linseneiweiss, Organspezifität 38.
Luetin Noguchis, Herstellung 91.
Luetinreaktion Noguchis, Prinzip 28.
— Bedeutung, Anwendung 90.
Lysine 18.

Neutuberkulin TR, Anwendung 74.
— TR, Gewinnung 62.
— Bazillenemulsion, Anwendung 84.
— Bazillenemulsion, Gewinnung 63.
Normalgiftlösung 13.
Normalserum (Immunserum) 14.

Ophthalmoreaktion 28.
— bei Tuberkulose 74.
Opsonine 22.
Opsonischer Index 23.
Organspezifität 38.

Paraspezifische Serumtherapie 118.
Parenterale Eiweisszufuhr 5.
Peptonwirkung 25.
Phagozytischer Index 23.
Pneumokokkengeschwür der Cornea 99.
Pneumokokkenkonjunktivitis 97.
Pneumokokkenserum Römers 98.
Präzipitine 15.

Reaktivierung der Ambozeptorensera 17.
Reinjektion 31.
Retina, Organspezifität 44.
Retinitis albuminurica 107.
Rezeptoren 8.

Salbenreaktion nach Moro 74.
Seitenkettentheorie 7.
Sensibilisierung 31.
Sensibil. Bazillenemulsion Höchst, Gewinnung 63.
— Bazillenemulsion Höchst, Anwendung 85.
Serumkrankheit 26.
Shock, anaphylaktischer 32.
Standardserum 14.
Stimuline 22.
Sympathische Ophthalmie 112.
Syphilis des Auges 88.

Testgift 14.
Titer der Immunsera 12.
Toxine 5.
Tuberkuline 59.
Tuberkulin AF, Gewinnung 64.
— Beraneck, Anwendung 85.
— Beraneck, Gewinnung 65.
— Rosenbach, Gewinnung 66.
Tuberkulindiagnostik 71.
Tuberkulininjektionskur, Komplikat. 86.
Tuberkulinprobe, subkutane nach Koch 74.
Tuberkulinreaktion, Lysintheorie 70.
— Wassermann-Brucks Theorie 69.
— nach v. Pirquet, Technik 72.
Tuberkulinreaktionen, Bedeutung 78.
Tuberkulintherapie, Alttuberkulin 84.
Tuberkulose-Sero-Vakzin Höchst, Gewinnung 63.
Tuberkuloseserum Höchst 64.
Tuberkulinwirkung 66.
Tuberkulose des Auges 59.
— Rezidivbehandlung 87.

Vidalsche Probe 16.

Wassermannsche Reaktion, Prinzip 20.
— Reaktion, Bedeutung 88.
Wesselys Phänomen 115.

Ulcus corneae serpens 98.
Uvea, Organspezifität 42.
— Antikörperübertritt 58.

Zytotoxinretention, Römers Gesetz der 49.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Die Lokalisation im Grosshirn

und der

Abbau der Funktion durch kortikale Herde

von

Dr. med. C. v. Monakow,
Professor der Neurologie und Direktor des hirnanatomischen Institutes sowie der Nerven-Poliklinik an der Universität in Zürich.

Mit 268 Abbildungen im Text und 2 Tafeln.

Preis Mk. 48.—, gebunden Mk. 50.—.

Inhalt: I. Allgemeines über die kortikalen Ausfallserscheinungen. — II. Allgemeine Bemerkungen über die Forschungsmethoden. — III. Lokalisation der Bewegungen im Kortex. — IV. Die Lokalisation der Sensibilität im Kortex. — V. Lokalisation des Gesichtssinnes im Kortex. — VI. Lokalisation der Agnosie. — VII. Die Lokalisation der Apraxie. — VIII. Lokalisation der Aphasie. — IX. Die Frontalregion und das Problem der Lokalisation geistiger Vorgänge.

Aus Besprechungen:

Man muss Monakow Dank wissen, dass er seine Studien über die kortikale Lokalisation in diesem monumentalen Werke zusammengefasst hat, um ihnen wohl vorläufigen Abschluss zu geben. Was die Anatomie und die Physiologie als sicher Erworbenes besitzt, was durch klinische Beobachtung gestützt ist, das finden wir hier in übersichtlicher Weise vereint und man ist in der Lage, sich ohne viel Mühe über die schwierigsten Probleme der Neurologie auf die leichteste Weise zu orientieren. Überall sind die anatomisch-physiologischen Tatsachen zunächst hervorgehoben. Es werden dann die klinischen Erscheinungsweisen der verschiedenartigsten kortikalen Herderkrankungen besprochen und so die Ausfälle der Motilität, der Sensibilität, besonders aber die Komplexe der Aphasie und Apraxie der Reihe nach abgehandelt.

Nur wer wie Monakow einen Überblick über die Gesamtliteratur dieser Frage hat, nur wer wie er gleichzeitig über ein eigenes grosses Material verfügt und den klinischen Befunden die anatomischen Tatsachen entgegensetzen kann, vermochte dieses grundlegende Werk zu schreiben. Von Neurologen mit Freude begrüsst, wird es sicherlich auch jedem gebildeten Arzte eine wertvolle Lektüre sein und ihm zeigen, wie weit man bereits in der Kenntnis der höheren seelischen Vorgänge gekommen ist.

Wiener klinische Wochenschrift 1914.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Grundzüge

der

Psychologie für Mediziner.

Von

Dr. Heinrich Kahane.

Preis Mk. 9.—, gebd. Mk. 10.—.

Aus dem Inhalt:

Einleitung.

1. Natur und Geist,
2. Körper und Seele,
3. Leben und Erleben,
4. Methodik der Psychologie,
5. Die Analyse des Psychischen.

Erster Teil: Aufbau und Funktionen der Psyche.

I. Abschnitt. Die elementaren Erlebnisse.

1. Das Empfinden,
   a) Das Tasten,
   b) Das Sehen,
   c) Das Hören,
   d) Geschmack und Geruch,
2. Das Vorstellen,
3. Das Wollen,
4. Das Fühlen.

II. Abschnitt. Die psychischen Grundfunktionen.

1. Das Gedächtnis, 2. Der Verstand, 3. Der Wille.

III. Abschnitt. Die Zustände der Psyche.

1. Das Bewusstsein,
2. Die Aufmerksamkeit,
3. Schlaf und Wachen,
4. Stimmungen und Affekte.

IV. Abschnitt. Psychische Komplexe und Entwickelungen.

1. Die Intelligenz,
2. Der Charakter,
3. Die Altersstufen,
4. Rasse und Geschlecht,
5. Stand und Beruf.

Zweiter Teil: Die Störungen der Psyche.

A. Die reinen Defekte.

1. Die Dummheit, 2. Schwach- und Blödsinn.

B. Störungen des Vorstellens.

1. Das Gedächtnis und seine Anomalien, 2. Pathologie der Aufmerksamkeit.

C. Pathologie der Gefühle und Affekte.

1. Lust und Unlust, 2. Pathologie der Stimmungen und Affekte.

D. Täuschungen und Verirrungen.

1. Halluzinationen und Illusionen,
2. Torheit und Aberglaube,
3. Perversionen,
4. Suggestion,
5. Autosuggestion,
6. Wahnbildungen,
7. Leidenschaften und Laster.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Das Melanosarkom als einzige Sarkomform des Uvealtraktus.

Eine pathologisch-anatomische Abhandlung

von

Prof. Dr. **Franz Schieck,**
Direktor der Kgl. Universitäts-Augenklinik in Königsberg.

Mit 35 Textabbildungen und 3 Tafeln.

Preis M. 7.—.

Die Genese

der

Stauungspapille.

Von

Prof. Dr. **Franz Schieck,**
Direktor der Kgl. Universitäts-Augenklinik in Königsberg.

Mit 31 Abbildungen auf 16 Tafeln.

Preis M. 4.80.

Tafeln zur Entlarvung der Simulation einseitiger Blindheit und Schwachsichtigkeit nach Snellen, entworfen von Stabsarzt Dr. **v. Haselberg. Zweite** vermehrte Aufl. Mk. 1.80. Preis der dazu gehörigen beiden Komplementärgläser Mk. 2.—.

Tafeln zur Bestimmung der zentralen Sehschärfe schwachsichtiger Augen. Von Professor Dr. **Emil Berger** in Paris.

I. Teil, 12 Tafeln mit Text. Mk. 1.20.
II. Teil, 15 Tafeln mit Text. Mk. 1.30.

Stereoskopische Bilder. 24 Tafeln zum Gebrauch für Schielende. Von Dr. **A. von Pflugk** in Dresden. **Zweite Auflage.** Mk. 2.80.
Preis eines dazu passenden Stereoskopes Mk. 2.60.

Bilder für Schielende zum Gebrauch des Amblyoskopes. Von Professor Dr. **Krusius.** 3 Stufen zu je 6 Bildpaaren. In Kuvert Mk. 1.20.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Archiv für Augenheilkunde

unter ständiger Mitwirkung von

L. Bellarminoff-St. Petersburg, St. Bernheimer-Innsbruck, G. Cirincione-Rom, E. von Grósz-Budapest, A. Gullstrand-Upsala, O. Haab-Zürich, L. Hirschmann-Charkow, E. Hummelsheim-Bonn, W. Jessop-London, P. Römer-Greifswald, R. Schweigger-Berlin

herausgegeben von

A. Knapp-New-York, **R. Greeff**-Berlin, **Carl Hess**-München.

Redigiert von

Carl Hess-München.

Für den Referatenteil **K. Wessely**-Würzburg.

Preis pro Band mit zahlreichen, auch farbigen Tafeln und Textabbildungen à vier Hefte **Mk. 16.—**.

Das Archiv enthält:

I. Originalartikel.
II. Systematischer Bericht über die Leistungen und Fortschritte der Augenheilkunde.
III. Kleinere klinisch-kasuistische und therapeutische Mitteilungen.
IV. Gesellschaftsberichte. Personalien. Verschiedenes.

Tafeln zur Bestimmung der zentralen Sehschärfe schwachsichtiger Augen.

Von Prof. Dr. **Emil Berger** in Paris.

I. Teil, 12 Tafeln mit Text. Mk. 1.20. — II. Teil, 15 Tafeln mit Text. Mk. 1.30.

Internationale Sehproben

unter Verwendung der Landolt'schen Ringe hergestellt.

Von Geh. Hofrat Prof. Dr. **C. Hess** in München.

Zweite Auflage. Mk. 1.—. — Dasselbe, Ausgabe in Spiegelschrift. Mk. 1.—.

Bericht über die 39. Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft.

Heidelberg 1913.

Redigiert durch **A. Wagenmann.**

Mit 62 Textabbildungen und 44 teils farbigen Tafeln. — Mk. 18.—.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Kurzer Leitfaden
der
Refraktions- und Akkommodations-Anomalien.

Eine leicht fassliche
Anleitung zur Brillenbestimmung.
Für praktische Ärzte und Studierende

bearbeitet von
H. Schiess,
Professor der Augenheilkunde an der Universität Basel.

Zweite vermehrte Auflage. — Mit 30 Abbildungen.

Kartoniert: Mk. 2.80.

Inhalts-Verzeichnis

1. Einleitung. — 2. Kombination von Linsen ohne Distanz. — 3. Bestimmung des Linsenwertes. — 4. Akkommodation. — 5. Helmholtz'sche Theorie. — 6. Müller'sche Theorie. — 7. Refraktion des normalen Auges. — 8. Schematisches Auge. — 9. Linsenkombinationen. — 10. Sehschärfe und Bestimmung derselben. — 11. Gläserbestimmung, Brillenbenennung und -wirkung. — 12. Presbyopie. — 13 Akkommodations-Parese und -Paralyse. — 14. Akkommodationskrampf. — 15. Aphakie. — 16. Refraktionsanomalien. — 17. Hypermetropie. — 18. Asthenopische Beschwerden. — 19. Myopie. — 20. Astigmatismus. — 21. Anisometropie. — 22. Schutzbrillen.

Die vorliegende Schrift gibt dem Studenten wie dem praktischen Arzte neben einem kurzen, leicht fasslichen Überblick über die Refraktions- und Akkommodationsanomalien eine praktische Anleitung zur Bestimmung der Brille. Zum Schluss werden noch die Schutzbrillen besprochen, und zwar diejenigen gegen Verletzungen, wie auch gegen Blendung.

Da sich heutzutage der praktische Arzt auf dem Lande und in den Städten wohl immer mehr mit Brillenbestimmungen beschäftigt, dürfte ihm dieser Leitfaden zur Erleichterung sehr willkommen sein.

v. Sicherer i. Berliner Klinische Wochenschrift.

Anleitung
zur
Begutachtung von Unfällen des Auges.

Von Professor Dr. **M. zur Nedden,**
Augenarzt in Düsseldorf.

Preis Mk. 1.20.

Diese Abhandlung will, ohne auf die Literatur und die Unfallskrankheiten im einzelnen einzugehen, dem Arzt eine rein praktische Anleitung über die Grundsätze geben, welche für Ausstellung augenärztlicher Gutachten massgebend sind; sie tut das kurz und klar in einer Weise, die überall zeigt, dass der Autor ein erfahrener Begutachter ist. Man muss ihm zustimmen, dass trotz aller bereits bestehenden Arbeiten über die Unfallbegutachtung noch vielfach nicht alle wichtigen Gesichtspunkte von den Fachkollegen gleichmässig berücksichtigt werden: so das Verhalten des stereoskopischen Sehens, anfänglich und nach eingetretener Angewöhnung und seine Bewertung bei der Rentenfestsetzung. Deshalb wird auch der Augenarzt diese kurze Monographie mit Nutzen durchlesen.

Axenfeld (Freiburg) i. d. Klinischen Monatsblättern.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Aus der Universitäts-Augenklinik zu Freiburg i. Br.
Direktor: Geh. Rat. Prof. Dr. Axenfeld.

Studien

über die

pathologische Anatomie der erworbenen Linsenluxationen

nebst

Beiträgen zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Spontanresorption der Linse in geschlossener Kapsel und der traumatischen Irisablösung

von

Dr. Fritz Ask
Privatdozent der Augenheilkunde an der Universität Lund (Schweden).

Mit 23 Abbildungen auf Tafel I—X.

Preis Mk. 10.—.

I. Die Verlagerungen der Linse innerhalb des Augapfels.

Mit einem Beitrage zur pathologischen Anatomie der traumatischen Iridodialyse ohne Eröffnung des Bulbus im Falle I. — Mit einem Beitrage zur pathologischen Anatomie der Spontanresorption der Linse in geschlossener Kapsel im Falle V. — Mit einem Beitrage zur pathologischen Anatomie der traumatischen Totalablösung der Iris mit subkonjunktivaler Ruptur des Bulbus im Falle IX. — Zusammenfassende Übersicht der pathologisch-anatomischen Hauptbefunde bei erworbenen Linsenverlagerungen innerhalb des Augapfels. — Zur Kenntnis des Mechanismus der erworbenen Linsenverlagerungen innerhalb des Augapfels. — Zur Frage der Reizwirkung der luxierten Linse.

II. Die Verlagerungen der Linse ausserhalb des Augapfels.

Frühere Untersuchungen. — Eigene Untersuchungen. — Zusammenfassende Übersicht der pathologisch-anatomischen Hauptbefunde bei Linsenverlagerungen ausserhalb des Augapfels. — Zur Kenntnis des Mechanismus der Linsenverlagerungen ausserhalb des Augapfels.

Hauptergebnisse.

Das

Geheimnis der menschlichen Sprache.

Von

Dr. med. et phil. **Niessl v. Mayendorf,**
Privatdozent an der Universität Leipzig.

Preis Mk. 2.—.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Auges.

Bearbeitet von

A. Birch-Hirschfeld, Leipzig; **C. Brons**, Dortmund; **M. zur Nedden**, Düsseldorf; **A. Peters**, Rostock; **H. J. Schoute**, Amsterdam; **R. Seefelder**, Leipzig; **W. Stock**, Jena; **W. Wittich**, Jena; **M. Wolfrum**, Leipzig.

Unter Mitwirkung von

Professor Dr. **Axenfeld** in Freiburg

herausgegeben von

Prof. Dr. **O. Lubarsch**, Kiel und Prof. Dr. **R. Ostertag**, Berlin.

Bericht über die Jahre 1910—1913. — *Preis Mk. 27.—.*

Aus dem Inhalt:

1. **Die Physiologie und die Pathologie des Flüssigkeitswechsels im Auge.** (Flüssigkeitswechsel, Ophthalmomalazie und Glaukom.) Bericht über die Jahre 1906 bis Anfang 1913. Von G. J. Schoute, Amsterdam.
   I. Die Physiologie des Flüssigkeitswechsels im Auge. — II. Die Manometrie und die Tonometrie des Auges. — III. Die Ophthalmomalazie. — IV. Das Glaucoma.
2. **Bakteriologie und Parasiten des Auges, infektiöse Augenerkrankungen.** Von M. zur Nedden, Düsseldorf.
   A. Ektogene Infektionen (1909—1912).
   I. Normaler Bindehautsack. — II. Wundinfektion, ihre Verhütung und Bekämpfung. — III. Infektiöse Erkrankungen der Konjunktiva. — IV. Infektiöse Erkrankungen der Kornea.
3. **Infektiöse Erkrankungen der Lider und der Tränenorgane sowie der Orbita und Nebenhöhlen.** 1909 bis Anfang 1913 inkl. Von C. Brons.
   1. Lider.
   I. Zirkulatorische Störungen infektiösen und toxischen Ursprungs. — II. Entzündungen der Lidhaut. — III. Entzündungen der Meibohmschen Drüsen. — IV. Erkrankungen des Tarsus. — V. Gangrän der Lider. — VI. Milzbrand. — VII. Rotz. — VIII. Pest. — IX. Mycosis fungoides. — X. Molluscum contagiosum. — XI. Variola und Vakzine. — XII. Pilzerkrankungen. XIII. Tierische Parasiten. — XIV. Würmer. — XV. Kerbtiere.
   2. Tränenorgane.
   I. Tränenabsonderung. — II. Infektiöse Erkrankungen der Tränendrüse. — III. Infektiöse Erkrankungen der Tränenröhrchen. — IV. Infektiöse Erkrankungen des Tränensackes.
   3. Entzündliche Erkrankungen der Orbita und Nebenhöhlen.
   A. Orbita.
   B. Nebenhöhlen der Nase.
4. **Die Pathologie der Linse.** Kritischer Literaturbericht, umfassend den Zeitraum vom 1. April 1910 bis Anfang Juni 1913. Von A. Peters, Rostock.
5. **Die angeborenen Anomalien und Missbildungen des Auges.** Kritischer Literaturbericht, umfassend den Zeitraum vom April 1910 bis 1912. Von R. Seefelder, Leipzig.
6. **Tuberkulose des Auges.** 1910—1912 inkl. Von W. Stock, Jena.
7. **Endogene Infektionen des Auges.** 1910—1912 inkl. Von W. Wittich, Jena.
8. **Die Wirkung der strahlenden Energie auf das Auge.** 1910—1912 inkl. Von A. Birch-Hirschfeld, Leipzig.
9. **Die Geschwülste des Uvealtraktus einschliesslich der von der pigmentierten und unpigmentierten Epithellage ausgehenden Neubildungen.** Von M. Wolfrum, Leipzig.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Die

Neurologie des Auges.

Ein Handbuch für Nerven- und Augenärzte.

Von

Professor Dr. **H. Wilbrand**, Augenarzt und Professor Dr. **A. Saenger**, Nervenarzt

im Allg. Krankenhaus St. Georg in Hamburg.

I. Band: Die Beziehungen des Nervensystems zu den Lidern. Mit 151 Textabbildungen. — Mk. 14.—.

II. Band: Die Beziehungen des Nervensystems zu den Tränenorganen, zur Bindehaut und zur Hornhaut. Mit 49 Textabbildungen. — Mk. 8.60.

III. Band, I. Hälfte: Anatomie und Physiologie der optischen Bahnen und Zentren. Mit zahlreichen Abbildungen im Text und auf 26 Tafeln. — Mk. 18.60.

III. Band, II. Hälfte: Allgemeine Diagnostik und Symptomatologie der Sehstörungen. Mit zahlreichen Abbildungen. — Mk. 22.40.

IV. Band, I. Hälfte: Die Pathologie der Netzhaut. Mit zahlreichen Abbildungen. — Mk. 16.—.

IV. Band, II. Hälfte: Die Erkrankungen des Sehnervenkopfes. Mit besonderer Berücksichtigung der Stauungspapille. Mit zahlreichen Abbildungen. — Mk. 16.—.

V. Band: Die Erkrankungen des Opticusstammes. Mit zahlreichen Textabbildungen und 10 Tafeln. — Mk. 16.—.

Im VI. Band (Schlussband) folgen die „Pupillenbewegung und Störungen der Akkommodation".

Aus Besprechungen:

Der neue Band des monumentalen, in der ganzen Literatur einzigartigen Werkes ist nach Disposition und Ausführung wieder ein hervorragendes Denkmal deutschen Fleisses und der Gründlichkeit der Verfasser. Nach einer umfassenden Darstellung der an der Papille vorkommenden Bilder und ihrer Differentialdiagnose, wird die Stauungspapille erschöpfend monographisch behandelt hinsichtlich ihres Auftretens, ihrer Funktionsstörungen, hinsichtlich der verschiedenen sie erzeugenden Leiden speziell des Gehirns und seiner Häute, wie der selteneren sonstigen Ursachen. Erschöpfend behandelt wird dann die Therapie, der mikroskopische Befund und die Pathogenese; alles mit vollständiger Literatur, mit zahlreichen eigenen Erfahrungen und Befunden und mit ausgezeichneter fachmännischer Kritik.

Im In- und Auslande sind schon die bisherigen Bände als Nachschlagewerk, als Literaturquelle ausgiebig benutzt worden. Für den vorliegenden Band wird das erst recht gelten. Die Verfasser haben mit ihrer mühevollen Arbeit allen einen grossen Dienst geleistet, jeder Ophthalmologe und Neurologe wird dies Werk mit grösstem Vorteil lesen. *Axenfeld, Freiburg i. Br.,*

in „Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde".

Die

Berufskrankheiten des Auges.

Ihre Entstehung, Behandlung und Verhütung.

Von Dr. **L. Hirsch** in Berlin.

Mit 20 Abbildungen im Text. — Preis: M. 4.60.

Dass manche Berufsarten einen schädigenden Einfluss auf die Augen haben und spezifische Augenkrankheiten und Augenverletzungen im Gefolge haben, ist eine bekannte Tatsache. Eine zusammenhängende Darstellung möglichst sämtlicher Berufskrankheiten des Auges, wie sie Verfasser hier bringt, ist aber, soviel mir bekannt, bis jetzt noch nicht vorhanden. Wir finden hier zuerst die Augenkrankheiten der Bergarbeiter, dann die beruflichen Augenverletzungen in oberirdischen Werken (Metallarbeiter, Maurer, Steinklopfer, Zimmerleute usw.) behandelt. Weiter bespricht Verfasser die Augenkrankheiten der Feuerarbeiter, der Berufsarten, die anhaltende Nahearbeit beanspruchen, die ungiftigem Staub und die Vergiftungsgefahren ausgesetzt sind. Es folgen die Augenkrankheiten in elektrischen Betrieben, der Eisenbahnbeamten, der Seeleute, der Fischer und der Landarbeiter. Schliesslich gibt dann Verfasser noch allgemeine prophylaktische Hinweise zur Verhütung dieser Berufskrankheiten. Das Buch gibt einen guten Überblick über die gesamten Berufskrankheiten des Auges; es bringt zu Altbekanntem manches Neue und gibt wertvolle Anregungen. *Zeitschrift für Medizinal-Beamte.*

Gesichtsfeld-Schema nach Professor Dr. **Groenouw** in Breslau.

Kuvert enth. 50 Blatt für **10 Millimeter-Objekte.** Mk. 2.—.
Kuvert enth. 50 Blatt für **5 Millimeter-Objekte.** Mk. 2.—.

Schemata für das Gesichtsfeldzentrum. Von Dr. **E. Haitz**, Augenarzt in Mainz. 50 Blatt (11,5×18,5) in Umschlag. Mk. 1.20.

Gesichtsfeld-Umrisse zum Gebrauche für gewöhnliche und für selbstzeichnende Perimeter. Von Geh. San.-Rat Dr. **A. Nieden** in Bonn. **Fünfte Auflage.** 50 Blatt. Mk. 1.- .

Tafeln zur binokularen Untersuchung des Gesichtsfeldzentrums vermittelst des Stereoskops. Von Dr. **E. Haitz** in Mainz. Zweite Auflage. Mk. 2.—.

Schriftproben zur Bestimmung der Sehschärfe. Von Geh. San.-Rat Dr. **A. Nieden** in Bonn. **Dritte Auflage.** Mk. —.60, in Mappe Mk. 1.20.

Kurzer Leitfaden der Refraktions- und Akkommodations-Anomalien. Eine leicht fassliche Anleitung zur Brillenbestimmung. Für praktische Ärzte und Studierende bearbeitet von **H. Schiess**, Prof. der Augenheilkunde an der Universität Basel. Zweite vermehrte Auflage. Mit 30 Abbildungen. Kartoniert Mk. 2.80.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Die Umwelt des Lebens.

Eine physikalisch-chemische Untersuchung über die Eignung des Anorganischen für die Bedürfnisse des Organischen.

Von

Lawrence J. Henderson,

Professor der biologischen Chemie an der Harvard University in Cambridge (U. S. A.)

Nach dem vom Verfasser verbesserten und erweiterten englischen Original übersetzt

von

R. Bernstein.

Preis Mk. 5.—, gebunden Mk. 6.20.

Aus dem Inhalt:

I. Die Eignung.

Zweck und Ordnung. — Die Eignung. — Die Umgebung. — Die Materie. Die Energie. — Raum und Zeit. — Der Organismus. — Der Stoffwechsel. — Die organische Chemie. — Die Charakteristik des Lebens. — Das Problem.

II. Die Umgebung.

Astronomie. — Welche Umgebung ist die für das Leben mögliche? — Geophysik. — Die Atmosphäre. — Allgemeine kosmographische Folgerungen. — Die Grundbestandteile der Umwelt. — Endgültige Formulierung des Problems. — Die Methode der Lösung.

III. Das Wasser.

Allgemeine Betrachtungen. — Thermische Eigenschaften. — Die spezifische Wärme. — Die latente Wärme. — Die Wärmeleitfähigkeit. — Die Ausdehnung vor dem Gefrierpunkt. — Die Wirkung des Wassers auf andere Substanzen. — Das Wasser als Lösungsmittel. — Die elektrolytische Dissoziation. — Die Oberflächenspannung.

IV. Die Kohlensäure.

Die Löslichkeit. — Die Azidität.

V. Der Ozean.

Die Regulation der physikalisch-chemischen Verhältnisse. — Der Kreislauf des Wassers. — Der Ozean als Umwelt.

VI. Die chemischen Verbindungen der drei Elemente.

Die organische Chemie. — Die Wertigkeit. — Die Kohlenwasserstoffe. — Verbindungen von Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff. — Andere organische Verbindungen. — Die Charakteristik der organischen Substanzen. — Die Zucker. — Die Hydrolyse.

VII. Die Beweisführung.

Inhaltsangabe des Beweismaterials. — Die Allseitigkeit der Behandlung. — Die Übersicht.

VIII. Leben und Weltall.

Die Bedeutung der Eignung. — Der Vitalismus. — Der Vitalismus von Bergson. — Vitalismus und Teleologie. — Die kosmische Entwicklung. — Das periodische System. — Die Teleologie.

IX. Schlusswort.

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist der Beweis, dass in den Eigenschaften der Elemente neben dem periodischen System noch eine andere, davon wesentlich unabhängige Ordnung besteht.

E. H. S.

Die Immunitätsforschung im Dienste der Augenheilkunde

Ein Leitfaden zur spezifischen Diagnostik und Therapie der Augenkrankheiten

von

Prof. Dr. Franz Schieck
Direktor der Kgl. Universitäts-Augenklinik in Königsberg i. Pr.

Wiesbaden
Verlag von J. F. Bergmann
1914

PAUL B. HOEBER
MEDICAL BOOKS
69 E. 59th St. N.Y.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Gehirn und Auge.

Nach einem im Oktober 1913 vor dem Verein rheinisch-westfälischer Augenärzte in Düsseldorf abgehaltenen Fortbildungskurs

von

Robert Bing,
Dozent für Nervenheilkunde an der Universität Basel.

Mit 50, zum Teil farbigen Abbildungen.

Preis Mk. 5.—.

A. Anatomie, Physiologie und Physiopathologie der Augenbewegungen und Pupillenreaktionen.

B. Anatomie, Physiologie und Physiopathologie der zentralen Sehapparate.

C. Übersicht über die Hirnkrankheiten, bei denen okulare Symptome vorkommen.

Geleitwort.

Als in der Reihe der Fortbildungskurse, die seit einigen Jahren der Verein rheinisch-westfälischer Augenärzte für seine Mitglieder veranstaltet, das Thema „Gehirn und Auge" gewählt wurde, baten wir Herrn Privatdozenten Dr. Bing, den neurologischen Teil zu übernehmen.

Herr Kollege Bing entledigte sich seiner Aufgabe so glücklich und gab eine so klare, übersichtliche und trotz der verhältnismässig kurz zu Gebote stehenden Zeit erschöpfende Darstellung, dass in den Hörern der Wunsch rege wurde, diese über die flüssigen Stunden des Kurses hinaus festzuhalten und sie auch den Vereinsmitgliedern, die teilzunehmen verhindert waren, zugänglich zu machen.

Unseres Wunsches Erfüllung bringt Herr Kollege Bing in der vorliegenden Abhandlung, von der wir annehmen dürfen, dass sie jedem Augenarzt und darüber hinaus allen ophthalmologisch oder neurologisch interessierten Kollegen willkommen und wertvoll sein wird.

Bonn, Januar 1914.

E. Hummelsheim.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Die Entwicklung von Lichtsinn und Farbensinn in der Tierreihe.

Vortrag, gehalten bei der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien am 25. September 1913.

Von

Geh. Hofrat Professor Dr. **Carl Hess,**
Direktor der Universitäts-Augenklinik in München.

Mit 12 Abbildungen im Text.

Preis Mk. 1.60.

Die Theorie des Sehens.

Zwei Vorträge, gehalten während der akademischen Ferienkurse zu Hamburg.

Von

Professor Dr. **H. Wilbrand,**
Oberarzt am Krankenhaus Hamburg-Eppendorf

Mit 10 Abbildungen im Text und 2 Tafeln.

Preis Mk. 1.60.

Arbeiten aus dem hirnanatomischen Institut in Zürich
(Interakademisches Institut).

Herausgegeben von Professor C. von Monakow in Zürich.

Heft VIII. — Preis Mk. 16.—.

Inhalt u. a.:

Über Seelenblindheit

(Opt. Agnosie).

Nebst Bemerkungen zur Anatomie der Sehstrahlung.

Von

Dr. W. Freiherr von Stauffenberg,
Assistent der II. Mediz. Klinik in München.

212 Seiten. — Mit 67 Textabbildungen und 2 Tabellen.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Drehbare Farbenscheiben zur Prüfung des Farbensinnes.

Von

Dr. med. **Helmbold,**
Augenarzt in Danzig.

Nebst Erläuterungsschrift:

Eine Methode der Farbensinnprüfung mit variabelen Pigment-Farbengleichungen auf drehbaren Scheiben.

Preis Mk. 9.—.

Schematische Darstellung der Lage der Bogengänge.

Wandtafel auf Leinwand 100 × 120 cm

von

Geh. Rat Prof. Dr. **J. Rich. Ewald** in Strassburg.

Preis Mk. 8.60.

Die grosse Bedeutung, die dem inneren Ohr, besonders den Bogengängen für die Erhaltung des Körpergleichgewichts und damit in Zusammenhang stehend für die nystagmischen Augenbewegungen und alle Schwindelerscheinungen zukommt, hat bewirkt, dass eine Besprechung der Funktionen des statischen Sinnesorgans beim medizinischen Unterricht nicht mehr übergangen werden kann.

Für Physiologen, interne Mediziner, Ohren-, Augen- und Nervenärzte ist daher das Bedürfnis entstanden, eine praktische Wandtafel zu besitzen, welche die Lageverhältnisse der Bogengänge veranschaulicht.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

28.D.389.
Die Immunitatsforschung im Dien1914
Countway Library BEU9456
3 2044 046 047 494

28.D.389.
Die Immunitatsforschung im Dien1914
Countway Library BEU9456
3 2044 046 047 494